

08.12.99

日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

4

REC'D	04 FEB 2000
WIPO	PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

1998年11月 4日

エヤ99/6142

出願番号
Application Number:

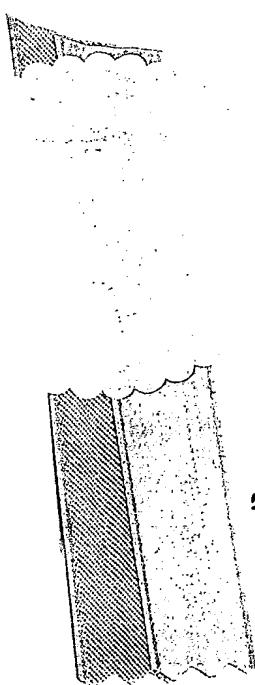
平成10年特許願第313688号

09/830923

出願人
Applicant(s):

明治製菓株式会社

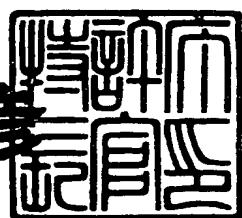
09/830923

PRIORITY
DOCUMENTSUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 1月 21日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近藤 隆彦



出証番号 出証特平11-3094613

【書類名】 特許願
【整理番号】 PM1478
【提出日】 平成10年11月 4日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A01N 43/40
【発明の名称】 ピコリン酸アミド誘導体、それを有効成分として含有する農園芸用有害生物防除剤、ならびに合成中間体およびその製造方法
【請求項の数】 9
【発明者】
【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社
　　薬品総合研究所内
【氏名】 今村 圭一
【発明者】
【住所又は居所】 神奈川県小田原市栢山788 明治製菓株式会社 薬品
　　技術研究所内
【氏名】 三友 宏一
【発明者】
【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社
　　薬品総合研究所内
【氏名】 山田 奈都子
【発明者】
【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社
　　薬品総合研究所内
【氏名】 山本 一美
【発明者】
【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社
　　薬品総合研究所内
【氏名】 寺岡 豪

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県小田原市栢山788 明治製菓株式会社 薬品
技術研究所内

【氏名】 阪中 治

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社
薬品総合研究所内

【氏名】 栗原 寛

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市住吉区杉本3丁目3番138号 大阪市立
大学 理学部内

【氏名】 谷口 誠

【特許出願人】

【識別番号】 000006091

【氏名又は名称】 明治製菓株式会社

【代表者】 北里 一郎

【電話番号】 03-3273-3357

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008305

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

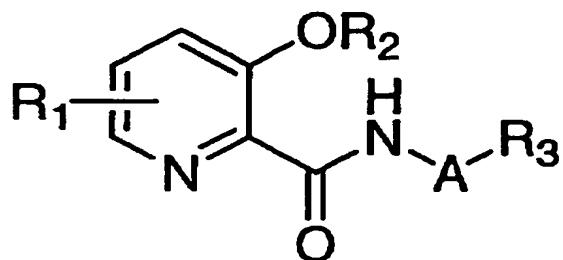
【書類名】明細書

【発明の名称】ピコリン酸アミド誘導体、それを有効成分として含有する農園芸用有害生物防除剤、ならびに合成中間体およびその製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(1)

【化1】



(1)

[Aは結合手または置換されていてもよいアルキレン鎖、R₁は水素原子、一つまたは複数の同一もしくは異なるアルコキシ基またはハロアルコキシ基、R₂は水素原子、置換されていてもよいベンジル基、置換されていてもよいアルキル基またはアルカノイル基、R₃は水素原子、置換されていてもよいシクロアルキル基またはシクロアルケニル基、アリール基または複素環式基（ただし、R₁が水素原子である場合、Aが結合手またはメチレン鎖でR₃がフェニル基またはシクロヘキシル基の場合およびAがアルキレン鎖でR₃が水素原子の場合を除く）]で示されるピコリン酸アミド誘導体またはその塩。

【請求項2】[Aは結合手または炭素数1～12のアルキレン鎖、R₁は水素原子、一つまたは複数の同一もしくは異なる炭素数1～4のアルコキシ基または炭素数1～4のハロアルコキシ基、R₂は水素原子、置換されていてもよいベンジル基、置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基または炭素数1～4のアルカノイル基、R₃は水素原子、以下に述べる置換基のうち一つまたは複数の同一もしくは異なる置換基で置換されていてもよい炭素数3～12のシクロアルキ

ル基または炭素数3～12のシクロアルケニル基〔置換基としては、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、水酸基、フェニル基（当該フェニル基はハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のハロアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基または炭素数1～4のハロアルコキシ基のうち一つまたは複数の同一もしくは異なる置換基で置換されていてもよい）、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のハロアルキル基または炭素数1～4のアルコキシカルボニル基〕、以下に述べる置換基のうち一つまたは複数の同一もしくは異なる置換基で置換されていてもよい單環、多環式3～12員環アリール基または3～12員環複素環式基〔置換基としては、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、水酸基、ホルミル基、カルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、あるいは炭素数1～6の直鎖もしくは分岐アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基またはアルキルスルホニル基、あるいは炭素数2～6の直鎖もしくは分岐アルケニル基またはアルケニルオキシ基、あるいは炭素数1～6で1～13個の同一または相異なるハロゲン原子を有する直鎖もしくは分岐ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、ハロアルキルチオ基、ハロアルキルスルフィニル基またはハロアルキルスルホニル基、あるいは炭素数2～6で1～13個の同一または相異なるハロゲン原子を有する直鎖もしくは分岐ハロアルケニル基、ハロアルケニルオキシ基、あるいは炭素数1～6の直鎖もしくは分岐アルキル鎖を有するアシリルアミノ基、N-アシリル-N-アルキルアミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルキルカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニルオキシ基、ヒドロキシイミノアルキル基またはアルコキシイミノアルキル基、あるいはハロゲン原子、炭素数1～4の直鎖もしくは分岐アルキル基、炭素数1～4で1～9個の同一または相異なるハロゲン原子で置換された直鎖もしくは分岐ハロアルキル基のうちの一つまたは複数の同一もしくは異なる置換基で置換されていてもよく、その両端で環上の隣接する位置に置換して環を形成するアルキレン鎖、ジオキシアルキレン鎖またはポリオキサアルキレン鎖、あるいは炭素数3～6のシクロアルキル基〕、あるいは以下に述べる置換基のうち一つまたは複数の同一も

しくは異なる置換基で置換されていてもよいアリール基、アリールオキシ基、アリールチオ基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、アリールアミノ基、アリールアルキル基、アリールアルキルオキシ基、アリールオキシアルキルオキシ基、アリールチオアルキルオキシ基、アリールオキシアルキルチオ基、アリールチオアルキルチオ基、アリールアルキルチオ基、アリールオキシアルキル基、アリールチオアルキル基、複素環基、複素環オキシ基、複素環チオ基、複素環アルキル基、複素環アルキルオキシ基または複素環アルキルチオ基（ただし、アルキル鎖としては炭素数1～4の直鎖または分岐アルキル鎖を示す）【置換基としては、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、水酸基、ホルミル基、カルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、あるいは炭素数1～6の直鎖もしくは分岐アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基またはアルキルスルホニル基、あるいは炭素数2～6の直鎖もしくは分岐アルケニルまたはアルケニルオキシ基、あるいは炭素数1～6で1～13個の同一または相異なるハロゲン原子を有する直鎖もしくは分岐ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、ハロアルキルチオ基、ハロアルキルスルフィニル基またはハロアルキルスルホニル基、あるいは炭素数2～6で1～13個の同一または相異なるハロゲン原子を有する直鎖もしくは分岐ハロアルケニル基、ハロアルケニルオキシ基、あるいは炭素数1～6の直鎖もしくは分岐アルキル鎖を有するアシルアミノ基、N-アシル-N-アルキルアミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルキルカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニルオキシ基、ヒドロキシイミノアルキル基またはアルコキシイミノアルキル基、あるいはハロゲン原子、炭素数1～4の直鎖もしくは分岐アルキル基、炭素数1～4で1～9個の同一または相異なるハロゲン原子で置換された直鎖もしくは分岐ハロアルキル基のうちの一つまたは複数の同一もしくは異なる置換基で置換されていてもよく、その両端で環上の隣接する位置に置換して環を形成するアルキレン鎖、ジオキシアルキレン鎖またはポリオキサアルキレン鎖、あるいは炭素数3～6のシクロアルキル基、アリール基】】
(ただし、R₁が水素原子である場合、Aが結合手またはメチレンでR₃がフェニル基またはシクロヘキシル基の場合およびAがアルキレン鎖でR₃が水素原子の

場合を除く)で示される請求項1に記載の一般式(1)のピコリン酸アミド誘導体またはその塩。

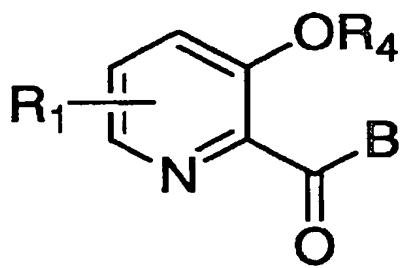
【請求項3】 [Aが結合手またはエチレン鎖、メチレン鎖で、R₁が4-メトキシ基、6-メトキシ基、R₂が水素、ベンジル基であり、R₃が4-フェノキシフェニル基、4-クロロフェニル基、フェニル基、2-フェニルシクロプロピル基、シクロヘキシル基、1-シクロヘキセニル基、4-フェネトキシフェニル基、4-メチルシクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)フェニル基、4-(3-トリフルオロメトキシフェノキシ)フェニル基、3-メチル-4-(4-メチルフェノキシ)フェニル基、3-メチル-4-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル基]で示される請求項1または請求項2に記載の一般式(1)で示されるピコリン酸アミド誘導体またはその塩。

【請求項4】 請求項1～3のいずれか1項に記載のピコリン酸アミド誘導体および/またはその塩を有効成分として含有することを特徴とする有害生物防除剤。

【請求項5】 請求項1～3のいずれか1項に記載のピコリン酸アミド誘導体および/またはその塩を有効成分として含有することを特徴とする農園芸用殺菌剤。

【請求項6】 一般式(2)

【化2】



(2)

[Bは水酸基、ハロゲン原子またはアルコキシ基、R₁は一つまたは複数の同一

もしくは異なる炭素数1～4のアルコキシ基または炭素数1～4のハロアルコキシ基、R₄は水素原子、置換されていてもよいベンジル基、置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基または炭素数1～4のアルカノイル基（ただし、R₁が4-メトキシ基でR₄が水素またはベンジル基の場合を除く。）]で示されるピコリン酸誘導体またはその塩。

【請求項7】置換基を有する-2-ヒドロキシメチルピリジンを不活性溶媒中で酸化して2-カルボキシ体とした後に、必要に応じて接触水素添加または加水分解により脱保護することにより得ることを特徴とする請求項6に記載のピコリン酸誘導体またはその塩の製造方法（ただし、R₁が4-メトキシ基でR₄がベンジル基である場合を除く。）。

【請求項8】3-ヒドロキシピコリン酸に必要に応じて保護基を導入し、N-オキシド化後、アシル化さらに転移反応を順次行うことにより6位にアシルオキシ基を導入した後に、必要に応じて脱保護を行うことを特徴とする請求項6に記載のピコリン酸誘導体またはその塩の製造方法（ただし、R₁は6位に置換した炭素数1～4のアルコキシ基または炭素数1～4のハロアルコキシ基）。

【請求項9】3,4-ジ置換ピコリン酸に必要に応じて保護基を導入し、N-オキシド化後、アシル化さらに転移反応を順次行うことにより6位または5位にアシルオキシ基を導入した後に、必要に応じて脱保護を行うことを特徴とする請求項6に記載のピコリン酸誘導体またはその塩の製造方法（ただし、R₁は4位および5位もしくは4位および6位に置換した同一もしくは異なる炭素数1～4のアルコキシ基または炭素数1～4のハロアルコキシ基）。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、殺菌剤等として有用な新規ピコリン酸アミド誘導体およびそれを有効成分とする有害生物防除剤に関する。さらに、ピコリン酸アミド誘導体の必須な合成中間体であるピコリン酸誘導体およびその製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

ある種のピコリン酸アミド誘導体は、特開平7-242635号等に開示されているが、有害生物防除剤としての用途は開示されていない。また、既存の様々な植物病害防除剤に対する耐性菌の出現により、新しい植物病害防除剤の必要性はますます高くなっている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、植物病原菌に対する強い殺菌活性と作物に対する安全性に優れた新規なピコリン酸アミド誘導体およびそれを有効成分とする有害生物防除剤を提供することにある。

【0004】

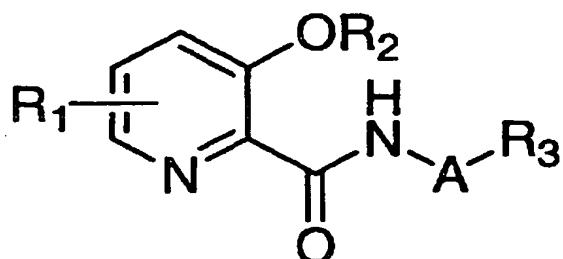
【課題を解決するための手段】

本発明者らは、より有効かつ安全な有害生物防除剤を見いだすために銳意研究を重ねた結果、一般式(1)で示されるピコリン酸アミド誘導体が植物病原菌に対して強い殺菌活性を有することを見いだした。

【0005】

すなわち本発明は、一般式(1)

【化3】



(1)

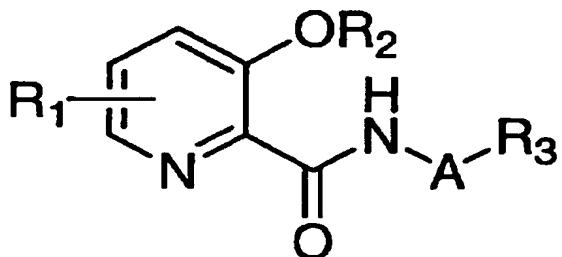
[Aは結合手または置換されていてもよいアルキレン鎖、R₁は水素原子、一つまたは複数の同一もしくは異なるアルコキシ基またはハロアルコキシ基、R₂は水素原子、置換されていてもよいベンジル基、置換されていてもよいアルキル基

またはアルカノイル基、R₃は水素原子、置換されていてもよいシクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基または複素環式基（ただし、R₁が水素原子である場合、Aが結合手またはメチレンでR₃がフェニル基またはシクロヘキシル基の場合およびAがアルキレン鎖でR₃が水素原子の場合を除く）]で示されるピコリン酸アミド誘導体またはその農薬として許容しうる塩および／またはそれを有効成分とする有害生物防除剤に関するものである。

【0006】

式（1）の好ましい化合物は、

【化4】



(1)

[Aは結合手または炭素数1～12のアルキレン鎖、R₁は水素原子、一つまたは複数の同一もしくは異なる炭素数1～4のアルコキシ基または炭素数1～4のハロアルコキシ基、R₂は水素原子、置換されていてもよいベンジル基、置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基または炭素数1～4アルカノイル基、R₃は水素原子、以下に述べる置換基のうち一つまたは複数の同一もしくは異なる置換基で置換されていてもよい炭素数3～12のシクロアルキル基または炭素数3～12のシクロアルケニル基〔置換基としては、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、水酸基、フェニル基（当該フェニル基はハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のハロアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基または炭素数1～4のハロアルコキシ基のうち一つまたは複数の同

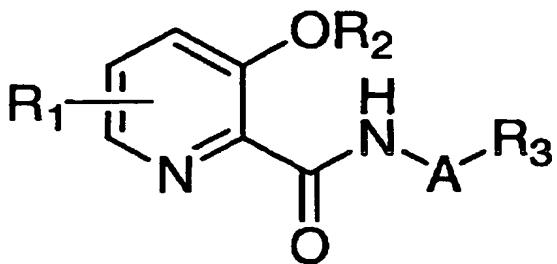
一もしくは異なる置換基で置換されていてもよい)、炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4のハロアルキル基または炭素数1~4のアルコキシカルボニル基]、以下に述べる置換基のうち一つまたは複数の同一もしくは異なる置換基で置換されていてもよい単環、多環式3~12員環アリール基または3~12員環複素環式基〔置換基としては、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、水酸基、ホルミル基、カルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、あるいは炭素数1~6の直鎖もしくは分岐アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基またはアルキルスルホニル基、あるいは炭素数2~6の直鎖もしくは分岐アルケニル基またはアルケニルオキシ基、あるいは炭素数1~6で1~13個の同一または相異なるハロゲン原子を有する直鎖もしくは分岐ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、ハロアルキルチオ基、ハロアルキルスルフィニル基またはハロアルキルスルホニル基、あるいは炭素数2~6で1~13個の同一または相異なるハロゲン原子を有する直鎖もしくは分岐ハロアルケニル基、ハロアルケニルオキシ基、あるいは炭素数1~6の直鎖もしくは分岐アルキル鎖を有するアシリルアミノ基、N-アシリル-N-アルキルアミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルキルカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニルオキシ基、ヒドロキシイミノアルキル基またはアルコキシイミノアルキル基、あるいはハロゲン原子、炭素数1~4の直鎖もしくは分岐アルキル基、炭素数1~4で1~9個の同一または相異なるハロゲン原子で置換された直鎖もしくは分岐ハロアルキル基のうちの一つまたは複数の同一もしくは異なる置換基で置換されていてもよく、その両端で環上の隣接する位置に置換して環を形成するアルキレン鎖、ジオキシアルキレン鎖またはポリオキサアルキレン鎖、あるいは炭素数3~6のシクロアルキル基]、あるいは以下に述べる置換基のうち一つまたは複数の同一もしくは異なる置換基で置換されていてもよいアリール基、アリールオキシ基、アリールチオ基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、アリールアミノ基、アリールアルキル基、アリールアルキルオキシ基、アリールオキシアルキルオキシ基、アリールチオアルキルオキシ基、アリールオキシアルキルチオ基、アリールチオアルキルチオ基、アリールアルキルチオ基、アリールオキシアルキル基、アリール

チオアルキル基、複素環基、複素環オキシ基、複素環チオ基、複素環アルキル基、複素環アルキルオキシ基または複素環アルキルチオ基（ただし、アルキル鎖としては炭素数1～4の直鎖または分岐アルキル鎖を示す）【置換基としては、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、水酸基、ホルミル基、カルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、あるいは炭素数1～6の直鎖もしくは分岐アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基またはアルキルスルホニル基、あるいは炭素数2～6の直鎖もしくは分岐アルケニルまたはアルケニルオキシ基、あるいは炭素数1～6で1～13個の同一または相異なるハロゲン原子を有する直鎖もしくは分岐ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、ハロアルキルチオ基、ハロアルキルスルフィニル基またはハロアルキルスルホニル基、あるいは炭素数2～6で1～13個の同一または相異なるハロゲン原子を有する直鎖もしくは分岐ハロアルケニル基、ハロアルケニルオキシ基、あるいは炭素数1～6の直鎖もしくは分岐アルキル鎖を有するアシルアミノ基、N-アシル-N-アルキルアミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルキルカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニルオキシ基、ヒドロキシイミノアルキル基またはアルコキシイミノアルキル基、あるいはハロゲン原子、炭素数1～4の直鎖もしくは分岐アルキル基、炭素数1～4で1～9個の同一または相異なるハロゲン原子で置換された直鎖もしくは分岐ハロアルキル基のうちの一つまたは複数の同一もしくは異なる置換基で置換されていてもよく、その両端で環上の隣接する位置に置換して環を形成するアルキレン鎖、ジオキシアルキレン鎖またはポリオキサアルキレン鎖、あるいは炭素数3～6のシクロアルキル基、アリール基】】（ただし、R₁が水素原子である場合、Aが結合手またはメチレン鎖でR₃がフェニル基またはシクロヘキシル基の場合およびAがアルキレン鎖でR₃が水素原子の場合を除く）で示されるピコリン酸アミド誘導体またはその農薬として許容しうる塩および／またはそれを有効成分とする有害生物防除剤に関するものである。

【0007】

式（1）の特に好ましい化合物は、

【化5】



(1)

[Aが結合手またはエチレン基で、R₁が4-メトキシ基、6-メトキシ基、R₂が水素、ベンジル基であり、R₃が4-フェノキシフェニル基、4-クロロフェニル基、フェニル基、2-フェニルシクロプロピル基、シクロヘキシリル基、1-シクロヘキセニル基、4-フェネトキシフェニル基、4-メチルシクロヘキシリル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)フェニル基、4-(3-トリフルオロメトキシフェノキシ)フェニル基、3-メチル-4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル基、3-メチル-4-(4-メチルフェノキシ)フェニル基、3-メチル-4-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル基]で示されるピコリン酸アミド誘導体またはその農薬として許容しうる塩および／またはそれを有効成分とする有害生物防除剤に関するものである。

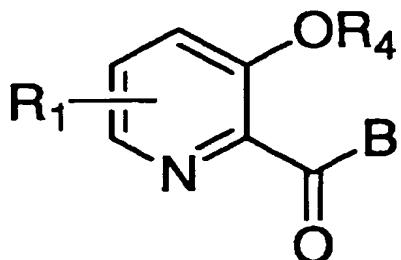
【0008】

さらに、本発明の第二に目的とするところは、一般式(2)で示されるピコリン酸誘導体、およびその製造方法である。

【0009】

すなわち、一般式(2)

【化6】



(2)

[Bは水酸基、ハロゲン原子またはアルコキシ基、R₁は一つまたは複数の同一もしくは異なる炭素数1～4のアルコキシ基または炭素数1～4のハロアルコキシ基、R₄は水素原子、置換されていてもよいベンジル基、置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基または炭素数1～4のアルカノイル基（ただし、R₁が4-メトキシ基の場合を除く。）]で示されるピコリン酸誘導体またはその酸付加塩。

【0010】

置換基を有する-2-ヒドロキシメチルピリジンを不活性溶媒中で酸化して2-カルボキシリル体とした後に必要に応じて接触水素添加または加水分解により脱保護することにより得ることを特徴とする式(2)に記載のピコリン酸誘導体またはその塩の製造方法（ただし、R₁が4-メトキシ基でR₄がベンジル基である場合を除く。）。

【0011】

3-ヒドロキシピコリン酸に必要に応じて保護基を導入し、N-オキシド化後、アシリ化さらに転移反応を順次行うことにより6位にアシリオキシ基を導入した後に、必要に応じて脱保護を行うことを特徴とする式(2)に記載のピコリン酸誘導体またはその塩の製造方法（ただし、R₁は6位に置換した炭素数1～4のアルコキシ基または炭素数1～4のハロアルコキシ基）。

【0012】

3, 4-ジ置換ピコリン酸に必要に応じて保護基を導入し、N-オキシド化後

、アシル化さらに転移反応を順次行うにより6位または5位にアシルオキシ基を導入した後に、必要に応じて脱保護を行うことを特徴とする式(2)に記載のピコリン酸誘導体またはその塩の製造方法(ただし、R₁は4位および5位もしくは4位および6位に置換した同一もしくは異なる炭素数1～4のアルコキシ基または炭素数1～4のハロアルコキシ基)。

【0013】

【発明の実施の形態】

本発明のピコリン酸アミド誘導体を示す式(1)において定義される各置換基について詳述すれば以下の通りである。

【0014】

Aとしては結合手、メチレン鎖、1,1-または1,2-エチレン鎖、1,1-、1,2-、1,3-または2,2-プロピレン鎖、1,1-、1,2-、1,3-、1,4-、2,2-または2,3-ブチレン鎖、2-メチル-1,3-プロピレン鎖、ペンタメチレン鎖、ヘキサメチレン鎖、ヘプタメチレン鎖、オクタメチレン鎖、ノナメチレン鎖、デカメチレン鎖、ウンデカメチレン鎖またはドデカメチレン鎖等を挙げることができる。

【0015】

R₁としては、水素原子、以下にあげるもの等のうち一つまたは複数の同一もしくは異なる置換基：メトキシ基、エトキシ基、1-プロピルオキシ基、イソブロポキシ基、1-ブチルオキシ基、2-ブチルオキシ基、t-ブチルオキシ基、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、フルオロメトキシ基、ジフルオロクロロメトキシ基またはトリフルオロエトキシ基等を挙げることができる。

【0016】

R₂としては、水素原子、ベンジル基、p-ニトロベンジル基、p-メトキシベンジル基、メトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、イソブチリル基、アセチル基、プロピオニル基またはピバロイル基等を挙げることができる。

【0017】

R₃としては、水素原子、あるいはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ基、ニトロ基、水酸基、カルボキシル基、メチル基、エチル基、n-プロピル基

、イソプロピル基、フェニル基、メトキシ基、エトキシ基、メトキシカルボニル基またはエトキシカルボニル基等のうち1~6個の同一もしくは異なる置換基で置換されていてもよいシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、シクロウンデシル基、シクロドデシル基、シクロヘキセニル基、テトラヒドロナフチル基、デカヒドロナフチル基、シクロドデカトリエニル基、インダニル基、ノルボルニル基、アダマンチル基等の単環、または多環式シクロアルキル基、シクロアルケニル基等

【0018】

あるいは、以下に述べる置換基のうち1~6個の同一もしくは異なる置換基で置換されていてもよいフェニル基、ナフチル基、フリル基、ベンゾフラニル基、ピローリル基、インドリル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、キノリル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、オキシラニル基、テトラヒドロフリル基、ペルヒドロピラニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ホモピペリジニル基、モルホリニル基等のアリール基または複素環式基〔置換基としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、水酸基、ホルミル基、カルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、メチルスルフィニル基、メチルスルホニル基、エチルスルフィニル基、エチルスルホニル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、ジフルオロクロロメトキシ基、トリフルオロエトキシ基、ジフルオロメチルチオ基、ジフルオロクロロメチルチオ基、トリフルオロメチルチオ基、トリフルオロメチルスルフィニル基、トリフルオロメチルスルホニル基、アセチルアミノ基、ホルミルアミノ基、N-ホルミル-N-メチルアミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ジメ

チルアミノ基、ジエチルアミノ基、アセチル基、プロピオニル基、アセトキシリ
基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、メチルスルホニルオキシ基
、エチルスルホニルオキシ基、ヒドロキシイミノメチル基、ヒドロキシイミノエ
チル基、メトキシイミノメチル基、エトキシイミノメチル基、メトキシイミノエ
チル基、エトキシイミノエチル基等

【0019】

あるいは、フッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、エチル
基、n-またはi-プロピル基のうちの一つまたは複数の同一もしくは異なる置
換基で置換されていてもよい、その両端で環上の隣接する位置に置換して環を形
成するトリメチレン基、テトラメチレン基、メチレンジオキシ基、エチレンジオ
キシ基または1, 4, 7, 10, 13-ペンタオキサトリデカメチレン基等

【0020】

あるいは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘ
キシリ基

【0021】

あるいは、以下に述べる置換基のうち1~4個の同一もしくは異なる置換基で
置換されていてもよい、フェニル基、フェノキシ基、フェニルアルキル基、フェ
ニルチオ基、フェニルスルフィニル基、フェニルスルホニル基、フェニルカルボ
ニル基、フェノキシアルキル基、フェノキシアルキルオキシ基、フェニルチオアル
キルオキシ基、フェノキシアルキルチオ基、フェニルチオアルキルチオ基、フ
ェニルチオアルキル基、フェニルアルキルオキシ基、フェニルアルキルチオ基、
ピリジル基、ピリジルオキシ基、ピリジルチオ基、アニリノ基、モルホリニル基
、ピペリジル基（ただし、アルキル鎖としては炭素数1~4の直鎖または分岐ア
ルキル鎖を示す）【置換基としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ
基、ニトロ基、アミノ基、ホルミル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、
メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブ
チル基、s-ブチル基、t-ブチル基、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキ
シ基、イソプロポキシ基、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、
イソプロピルチオ基、メチルスルフィニル基、メチルスルホニル基、エチルスル

フィニル基、エチルスルホニル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、ジフルオロクロロメトキシ基、トリフルオロエトキシ基、ジフルオロメチルチオ基、ジフルオロクロロメチルチオ基、トリフルオロメチルチオ基、トリフルオロメチルスルフィニル基、トリフルオロメチルスルホニル基、アセチルアミノ基、ホルミルアミノ基、N-ホルミル-N-メチルアミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、アセチル基、プロピオニル基、アセトキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、メチルスルホニルオキシ基、エチルスルホニルオキシ基、メトキシイミノメチル基、エトキシイミノメチル基、メトキシイミノエチル基、エトキシイミノエチル基等

【0022】

あるいは、フッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、エチル基、n-またはi-プロピル基のうちの一つまたは複数の同一もしくは異なる置換基で置換されていてもよく、その両端で環上の隣接する位置に置換して環を形成するトリメチレン基、テトラメチレン基、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基または1, 4, 7, 10, 13-ペンタオキサトリデカメチレン基等

【0023】

あるいは、シクロプロビル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、フェニル基等]] 等を挙げることができる。

【0024】

本発明の医農薬等を製造する過程における中間体であるピコリン酸誘導体である式(2)において、定義される各置換基について詳述すれば以下の通りである。

【0025】

Bとしては、水酸基、塩素原子、臭素原子、メトキシ基、エトキシ基、メトキシメトキシ基、ベンジルオキシ基、4-メトキシベンジルオキシ基等を挙げることができる。

【0026】

R_1 としては、以下にあげるもの等のうち一つまたは複数の同一もしくは異なる置換基：メトキシ基、エトキシ基、1-プロピルオキシ基、イソプロポキシ基、1-ブチルオキシ基、2-ブチルオキシ基、*t*-ブチルオキシ基、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、フルオロメトキシ基、ジフルオロクロロメトキシ基またはトリフルオロエトキシ基特に好ましくは、メトキシ基、エトキシ基、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、フルオロメトキシ基またはジフルオロクロロメトキシ基等を挙げることができる。

【0027】

R_4 としては、水素原子、置換されていてもよいベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、メトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、ジフェニルメチル基等を挙げることができる。

【0028】

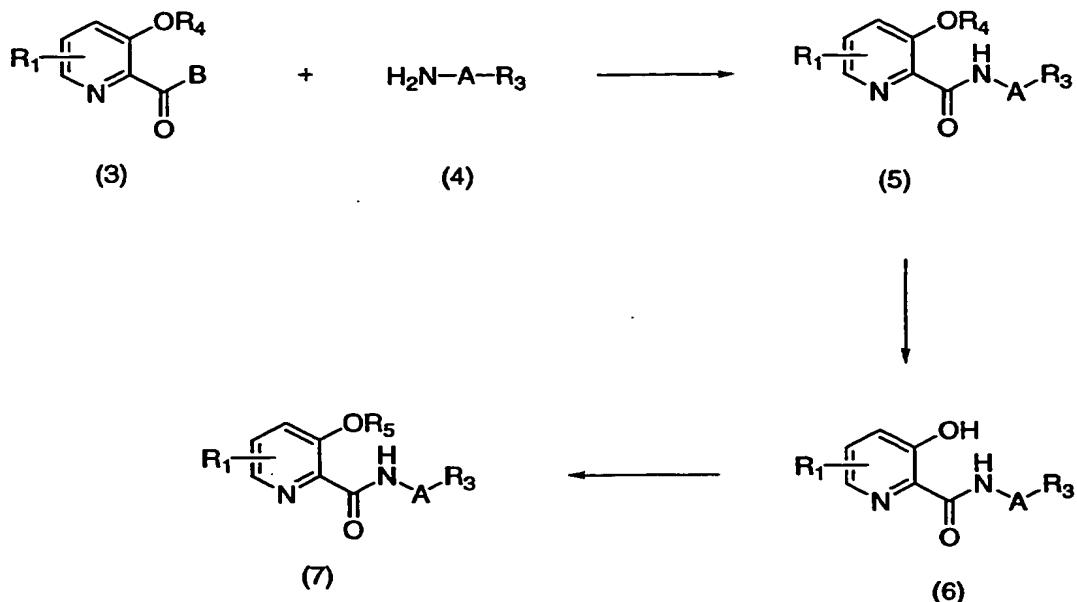
次に、本発明のピコリン酸アミド誘導体の製造方法について詳しく説明するが、特にそれらに限定されるものではない。

【0029】

式（1）で示される本発明化合物は、例えば下記の工程図1により製造することができるが、これに限定されるものではない。

【0030】工程図1

【化7】



【0031】

工程図1の各化合物の各置換基A、B、R₁、R₃およびR₄は前記と同じ意味を表す。また、R₅はアセチル基、プロピオニル基、ビバロイル基等の低級アシル基を表す。式(5)、式(6)および式(7)で示される化合物は本発明化合物である。

【0032】

この製造方法は、式(3)で示されるピコリン酸誘導体と式(4)で示されるアミン類を適当な縮合剤または酸結合剤の存在下、あるいはアミノリシスの反応条件下、不活性溶媒中で反応させ、その後R₄が水素以外である場合には必要に応じてR₄の除去、次いで必要に応じてアシル化をおこなうことにより式(5)、式(6)および式(7)で示されるピコリン酸アミド誘導体を製造できることを示す。

【0033】

式(3)において、Bが水酸基である場合に用いられる縮合剤としては、三塩化リン、三臭化リン、五塩化リン、オキシ塩化リン、塩化チオニル等の酸ハロゲン原子化物生成剤、クロロギ酸エチル基、塩化メタンスルホニル等の混合酸無水物または酸ハライド生成剤、N、N'—ジシクロヘキシリカルボジイミド(DC

C)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(WSCI・HC1)等のカルボジイミド類、あるいはその他の縮合剤、例えばN,N-カルボニルジイミダゾール、2-エトキシ-N-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン(EDQ)、トリフェニルホスフィン-四塩化炭素(錯体)等が挙げられる。

【0034】

また、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシ琥珀酸イミド等とピコリン酸誘導体をN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド等により縮合させることにより活性エステル体とし、アミン類と反応させてピコリン酸アミド誘導体を製造することもできる。

【0035】

また、ピコリン酸誘導体、アミン類としてそれらの酸付加塩を使用する場合には、トリエチルアミン等の塩基を添加することにより、反応を円滑に進めることができる。

【0036】

溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン原子化芳香族炭化水素類、ヘキサン、シクロヘキサン、石油エーテル等の脂肪族炭化水素類、ジクロロメタン、1,2-クロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等の脂肪族ハロゲン原子化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテル等のエーテル類、アセトン、2-ブタノン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、プロピオニトリル、ベンゼニトリル等のニトリル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミド(HMPA)等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0037】

反応に供される試薬の量は、特に限定されないが、式(3)で示されるピコリン酸誘導体1モルに対して、通常、式(4)で示されるアミン類を1.0~2.

0モル、好ましくは1.0～1.3モルの範囲で使用するのがよく、締合剤については1.0～5.0モル、好ましくは1.0～2.5モルの範囲で使用するのがよい。反応温度は特に限定されないが、通常、-10℃から使用する溶媒の沸点温度以下の範囲内である。反応時間は、前記の濃度、温度等によって変化するが、通常5～10時間反応させることによって製造できる。

【0038】

ピコリン酸誘導体、アミン類の酸付加塩を用いる場合に添加する塩基については、ピコリン酸誘導体酸付加塩1モルに対して1.0～2.0モル、好ましくは1.0～1.3モルの範囲で使用するのがよい。アミン類の酸付加塩を用いる場合には、アミン類酸付加塩1モルに対して1.0～2.0モル、好ましくは1.0～1.3モルの範囲で使用するのがよい。

【0039】

式(3)において、Bがハロゲン原子である場合に使用される溶媒は、前に記述したものに準じる。酸結合剤としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等のアルカリ金属水酸化物、あるいはアルカリ土類金属水酸化物、水酸化アンモニウム、あるいは炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属の炭酸塩、炭酸アンモニウム、あるいは酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸カルシウム等のアルカリ金属、あるいはアルカリ土類金属の酢酸塩、酢酸アンモニウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等のアルカリ金属、あるいはアルカリ土類金属の水素化物、あるいはトリメチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアミン、ピリジン、4-(ジメチルアミノ基)ピリジン、ジアザビシクロオクタン(DABCO)、ジアザビシクロノネン(DBN)、ジアザビシクロウンデセン(DBU)等の第三級アミン類が挙げられる。

【0040】

反応に供される試薬の量は、特に限定されないが、3-ヒドロキシピコリン酸誘導体の酸ハロゲン原子化物1モルに対して、通常、式(4)で示されるアミン類を1.0～2.0モル、好ましくは1.0～1.3モルの範囲で使用するのがよく、酸結合剤については1.0～5.0モル、好ましくは1.0～2.5モル

の範囲で使用するのがよい。反応温度は特に限定されないが、通常、-10°Cから使用する溶媒の沸点温度以下の範囲内である。反応時間は、前記の濃度、温度等によって変化するが、通常1~5時間反応させることによって製造できる。

【0041】

式(3)において、Bがアルコキシ基である場合に使用される溶媒は、前に記述したものに準じる。反応は、公知のアミノリシスの条件により行うことができる。

【0042】

反応に供される試薬の量は、特に限定されないが、3-ヒドロキシピコリン酸誘導体のアルコキシ体1モルに対して、通常、式(4)で示されるアミン類を1.0~10.0モル、好ましくは1.0~3.0モルの範囲で使用するのがよい。反応温度は特に限定されないが、通常、-10°Cから使用する溶媒の沸点温度以下の範囲内である。また、必要に応じて2~15kbarに加圧して反応させることもできる。反応時間は、前記の濃度、温度等によって変化するが、通常1~12時間反応させることによって製造できる。

【0043】

このようにして得られた式(5)で示されるピコリン酸アミド誘導体は、R₄が水素以外である場合には、必要に応じて公知の方法により容易に式(6)で示される3-ヒドロキシ体またはその酸付加塩に導くことができる。

【0044】

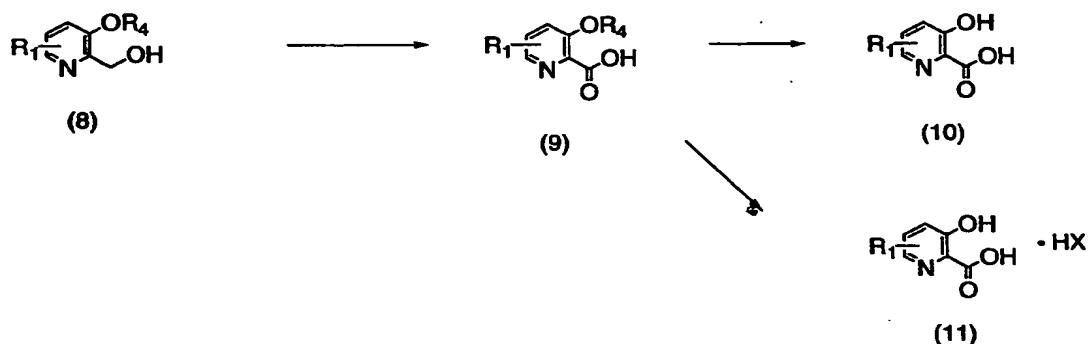
その方法としては、R₄が置換されていてもよいベンジル基である場合には接触水素添加または酸加水分解等が好適であり、R₄がメトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基等である場合には、酸加水分解等が好適である。また、このようにして得られた3-ヒドロキシ体を公知の方法によりアシル化することにより、容易に式(7)で示される3-アシルオキシ体を得ることができる。この際用いられる溶媒および酸結合剤は、工程図1で述べたものに準じる。アシル化剤としては、無水酢酸、無水プロピオン酸等の酸無水物、または塩化アセチル、臭化アセチル、塩化プロピオニル、塩化ピバロイル等が挙げられる。

【0045】

本発明による式(2)で示されるピコリン酸誘導体は市販のものを入手できるか、以下に記載する工程図2-1、工程図2-2、工程図2-3に示す方法により製造することができるが、これらに限定されるものではない。

【0046】工程図2-1

【化 8】



[0047]

工程図 2-1 の各化合物の各置換基 R_1 は一つまたは複数の同一もしくは異なる炭素数 1~4 のアルコキシ基または炭素数 1~4 のハロアルコキシ基、 R_4 は水素原子、置換されていてもよいベンジル基、置換されていてもよい炭素数 1~4 のアルキル基または炭素数 1~4 のアルカノイル基を、X はハロゲン原子、好ましくは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を表す。

[0048]

工程図2-1の製造方法は、EP0208452号、EP0304732号に開示されている式(8)で示される置換-3-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシメチルピリジンを、不活性溶媒中、酸化反応により式(9)で示される置換-3-ベンジルオキシピコリン酸とする。不活性溶媒としては、例えば水等が挙げられ、酸化剤としては例えば過マンガン酸カリウム、重クロム酸ナトリウム等が挙げられる。反応温度は反応の種類、試薬、溶媒等によって異なり、概して-20°C~100°Cで行われるが、通常50°C~100°Cで十分反応は進行し、高収率で目的物を与える。次いで接触水素添加または酸加水分解反応により式(10)で示される置換-3-ヒドロキシピコリン酸または式(11)で示されるその酸

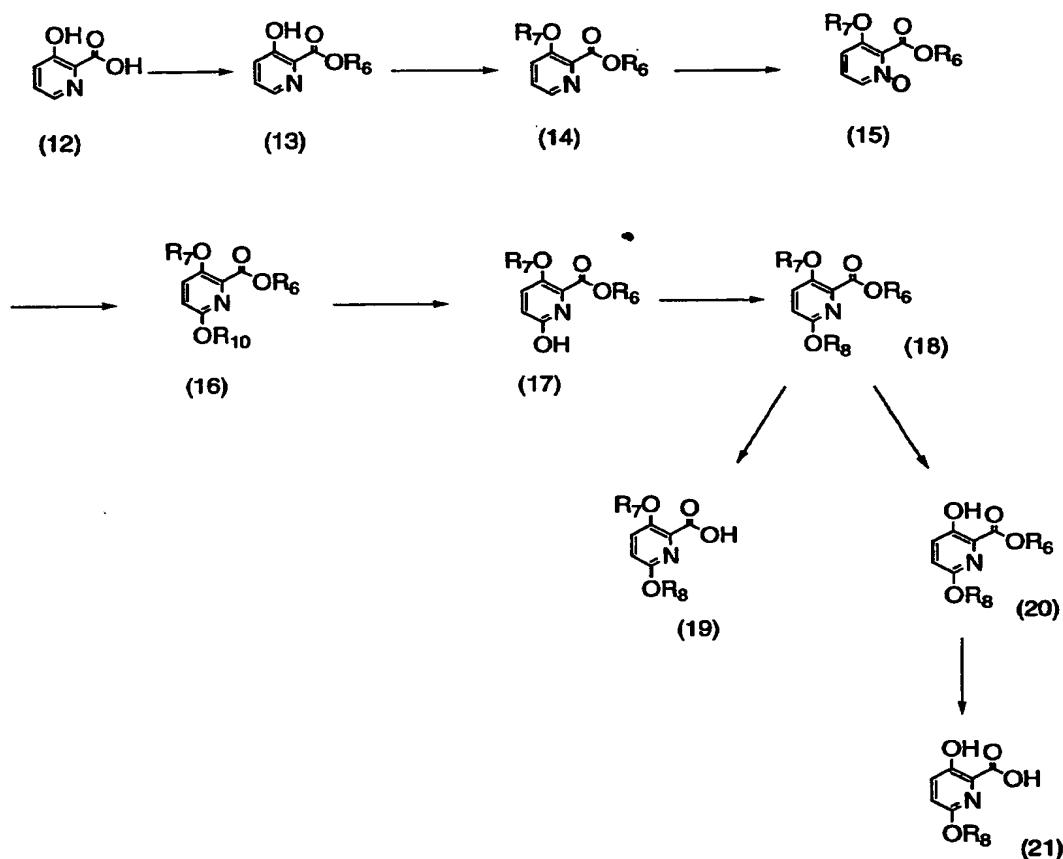
付加塩を得る。接触水素添加または酸加水分解は公知の方法により容易に行うことができる。

【0049】

また、6-置換-3-ヒドロキシピコリン酸またはその酸付加塩は、工程図2-2に従って製造することもできる。

【0050】工程図2-2

【化9】



【0051】

工程図2-2の各化合物の置換基R₆は炭素数1～8のアルキル基、R₇は置換されていてもよいベンジル基または置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基、R₈は炭素数1～4のアルコキシ基または炭素数1～4のハロアルコキシ基、R₁₀はホルミル基、アセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピ

バロイル基、フェノキシアセチル基等を表す。

【0052】

すなわち、市販の式(12)で示される3-ヒドロキシピコリン酸を通常のエステル化法により低級アルキル化する。すなわち酸触媒下、対応する低級アルコールと処理することにより、または不活性溶媒中、塩基存在下、低級アルキルハライドと処理することにより高収率で式(13)で示される3-ヒドロキシピコリン酸エステルを得る。ここで低級アルキルとは炭素数1~8のアルキル基を示すが、好適にはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基等が挙げられる。酸触媒として使われる酸は、例えば塩化水素、硫酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられる。また、不活性溶媒としては特に限定されないが、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等が、塩基としてはトリエチルアミン、ピリジン等の有機アミン類や炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基類が、低級アルキルハライドとしてはヨウ化メチル、ヨウ化エチル、臭化エチル、1-ブロモプロパン、1-ブロモブタン等が挙げられる。なお、不活性溶媒中、ジアゾメタンまたはトリメチルシリルジアゾメタンと処理することによりメチルエステルを、また酸触媒存在下、イソブテンとの処理によりt-ブチルエステルを得るより簡便な方法もある。これらのエステル化反応の反応温度は反応の種類、試薬、溶媒等によって異なり、概して-20℃~100℃で行われるが、通常0℃~25℃で十分反応は進行し、高収率で目的物を与える。

【0053】

次いで3位水酸基に保護基を導入する。保護基の種類としては還元条件または酸性条件で脱離することが好ましく、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、メトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、ジフェニルメチル基等が好適な例として挙げられる。不活性溶媒中、塩基存在化対応するハロゲン原子化試薬と処理することにより容易に反応し、式(14)に変換し得る。ジフェニルメチル基の場合は、不活性溶媒中、ジフェニルジアゾメタンと処理する方法が最適である。不活性溶媒の例としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ジオキサン、テトラヒドロフラ

ン、アセトン等が、塩基としては水素化ナトリウム、炭酸カリウム等が挙げられ、ハロゲン原子化試薬のハロゲン原子とは塩素、臭素、ヨウ素を示す。反応温度は0℃～80℃の範囲で行い得るが、多くの場合25℃～50℃が好適である。

【0054】

式(14)はピリジン環内窒素を酸化する公知の方法にて容易に式(15)で示されるN-オキシドとすることができます。式(15)のN-オキシドはアシル化剤と加熱処理することにより一旦N-アシルオキシ化合物となるが、公知の熱的転位反応を起こして、式(16)で示される6-アシルオキシ化合物となる。アシル基の範囲としてはホルミル基、アセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基等の炭素数の少ないアシル基が適しており、なかでもアセチル基が最適である。アシル化剤としては対応するカルボン酸無水物または酸クロライド等があり、アセチル化の場合は無水酢酸が最も好適である。反応条件としては無溶媒または不活性溶媒中(比較的高沸点を有するトルエン、キシレン等が適当である。)、90℃～130℃で加熱する方法が適している。得られた式(16)で示される6-アシルオキシ化合物は公知の塩基性条件により脱アシル化して、式(17)で示される6-ヒドロキシ化合物に導くことができる。

【0055】

次いで、式(17)で示される6-ヒドロキシ化合物の6位水酸基をアルキル化またはハロアルキル化して式(18)で示される6-アルコキシ化合物または6-ハロアルコキシ化合物とする。アルキル化剤としては、メチル化の場合、穏和な条件にてメチル化が可能なジアゾメタンやトリメチルシリルジアゾメタンが適している。また、不活性溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン等)中、塩基(水素化ナトリウム、t-ブトキシカリウム、炭酸カリウム等)存在下、ヨウ化メチル、硫酸ジメチル、p-トルエンスルホン酸メチル、臭化エチル、硫酸ジエチル、1-ブロモプロパン、1-ブロモブタン、1-ブロモペンタン等のアルキル化剤またはクロロヨウドメタン、ヨウドトリフルオロメタン等のハロアルキル化剤を用いる方法が一般的である。反応温度は0℃～80℃の範囲で設定することができるが、好適には25℃～60

℃である。

【0056】

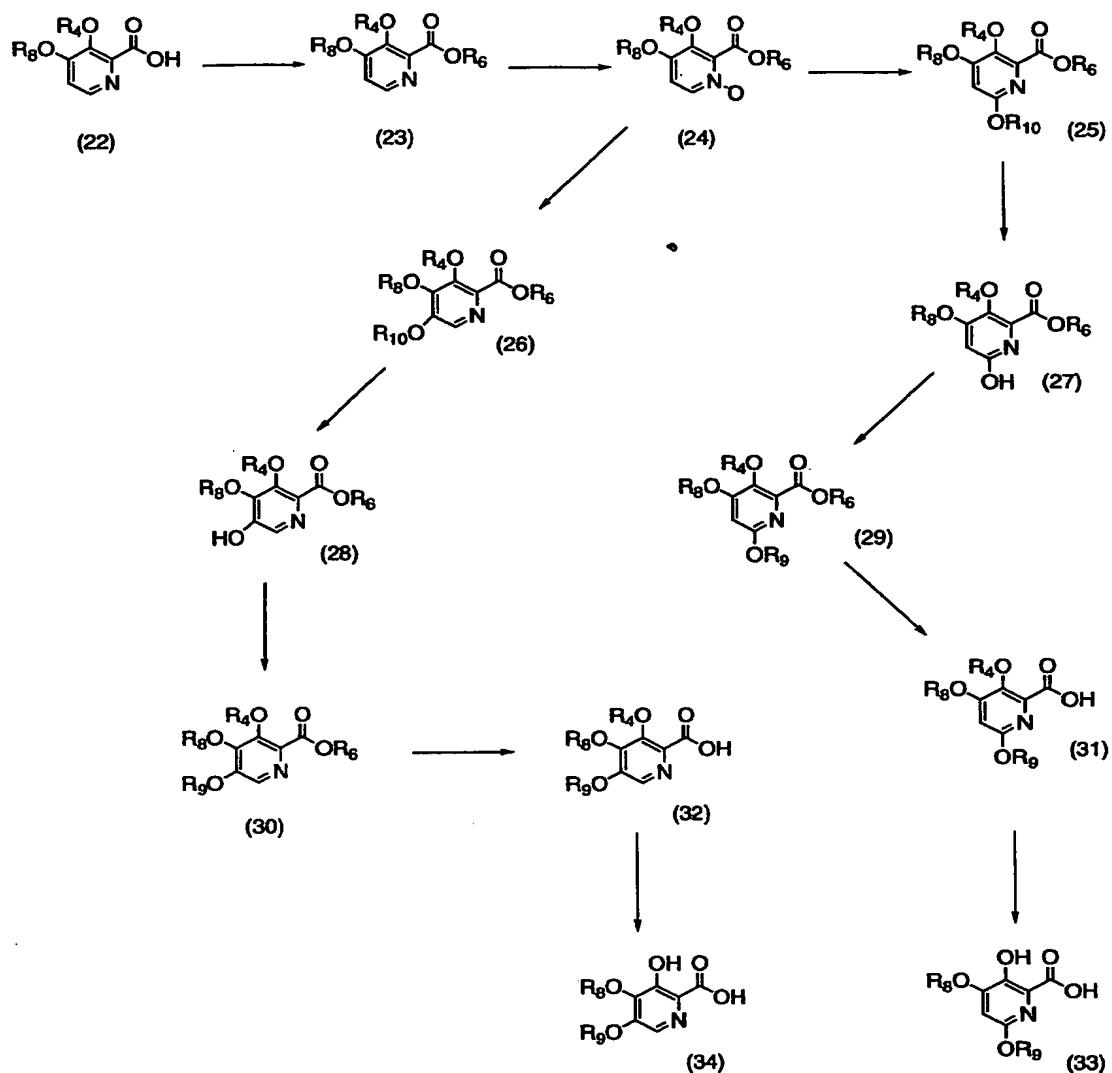
最後に3位水酸基の脱保護と2位カルボキシル基の脱エステル化は公知の方法により容易に行うことができ、式(19)で示される脱エステル体、式(20)で示される3位脱保護体、式(21)で示される3-ヒドロキシ-6-置換ピコリン酸またはその酸付加塩を得ることができる。

【0057】

また、4, 6-ジ置換-3-ヒドロキシピコリン酸、4, 5-ジ置換-3-ヒドロキシピコリン酸またはその酸付加塩は、工程図2-3に従って製造することもできる。

【0058】工程図2-3

【化10】



【0059】

工程図2-3の各化合物の各置換基R₄、R₆、R₈およびR₁₀は前記と同じ意味を表す。R₉は炭素数1～4のアルコキシ基または炭素数1～4のハロアルコキシ基を表す。

【0060】

すなわち、前記工程2-1生成物の一部、式(22)を出発物質として、上記3-ヒドロキシ-6-置換ピコリン酸の製造での方法と同様にエステル化、酸化を行い、式(23)で示される4-置換-3-ヒドロキシピコリン酸エステル、次いで式(24)で示されるN-オキシドとした。次のアシリ化も同様に行って

、転位反応に付すと、この場合アシルオキシ基が6位に転位した式(25)と5位に転位した式(26)の両方が生成する。これらはシリカゲルクロマトグラフィーにて容易に分離可能であり、それぞれの転位生成物はやはり前記3-ヒドロキシー6-置換ピコリン酸の製造での方法と同様に脱アシル化(27、28)、引き続き6位または5位水酸基のアルキル化またはハロアルキル化を行い、式(29)で示される4,6-ジ置換化合物、式(30)で示される4,5-ジ置換化合物に導き得る。

【0061】

次に、脱エステル化を公知の方法により行い、式(31)で示される4,6-ジ置換-3-ベンジルオキシピコリン酸、式(32)で示される4,5-ジ置換-3-ベンジルオキシピコリン酸またはその酸付加塩を得ることができる。この後必要に応じて3位水酸基の保護基の脱離を公知の方法により行い、式(33)で示される4,6-ジ置換-3-ヒドロキシピコリン酸、式(34)で示される4,5-ジ置換-3-ヒドロキシピコリン酸またはその酸付加塩を得ることもできる。

【0062】

また、式(2)で示されるピコリン酸誘導体はR₁が水素である場合と4-メトキシ基である場合を除いて新規化合物であり、式(5)～式(7)で示されるピコリン酸アミド誘導体が高い有害生物防除活性を有することから、医農薬製造の際の合成中間体として極めて有用である。

【0063】

また、式(4)で示されるアミン類は市販のものを入手できるか、公知の方法にしたがって製造できる。

【0064】

本発明の目的化合物を含む反応混合物は、抽出、濃縮、濾過、クロマトグラフィー、再結晶等の通常の手段により精製することができる。

【0065】

本発明化合物を殺菌剤の有効成分として用いる場合は、他の何らの成分も加えず、そのまま使用してもよいが、通常は、固体担体、液体担体、ガス状担体、餌

等と混合し、必要に応じて界面活性剤、その他の製剤用補助剤を添加して、油剤、乳剤、水和剤、フロアブル剤、粒剤、粉剤、エアゾール、煙霧剤等に製剤化して使用する。これらの製剤には、有効成分として本発明化合物を、通常、重量比で0.01～95%含有するのが好ましく、さらに好ましくは油剤では0.5～5%、乳剤では1～50%、水和剤、フロアブル剤では1～90%、粒剤では0.5～25%、粉剤では0.3～25%、エアゾールでは0.1～5%である。

【0066】

これらの製剤の施用方法としては、茎葉散布、水面施用、土壤処理、育苗箱処理、薰煙、種子消毒、施設消毒、器具機材消毒等が挙げられるが、通常当業者が利用する他の施用方法によってもその効果を發揮することは言うまでもない。

【0067】

製剤化の際に用いられる固体担体としては、たとえば粘土類（カオリンクレー、珪藻土、合成含水酸化珪素、ベントナイト、フバサミクレー、酸性白土等）、タルク類、セラミック、その他の無機鉱物（セライト、石英、硫黄、活性炭、炭酸カルシウム、水和シリカ等）、化学肥料（硫安、磷安、硝安、尿素、塩安等）等の微粉末、あるいは粒状物等が挙げられ、液体担体としては、例えば水、アルコール類（メタノール、エタノール等）、ケトン類（アセトン、メチルエチルケトン等）、芳香族炭化水素類（ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、メチルナフタレン等）、脂肪族炭化水素類（ヘキサン、シクロヘキサン、灯油、軽油等）、エステル類（酢酸エチル、酢酸ブチル等）、ニトリル類（アセトニトリル、イソブチロニトリル等）、エーテル類（ジイソプロピルエーテル、ジオキサン等）、酸アミド類（N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等）、ハロゲン原子化炭化水素類（ジクロロメタン、トリクロロエタン、四塩化炭素等）、ジメチルスルホキシド、大豆油、綿実油等の植物油等が挙げられ、ガス状担体、すなわち噴射剤としては、例えばブタンガス、LPG（液化石油ガス）、ジメチルエーテル、炭酸ガス等が挙げられる。

【0068】

製剤用補助剤としては、例えばカゼイン、ゼラチン、多糖類（でんぷん粉、アラビアガム、セルロース誘導体、アルギン酸等）、リグニン誘導体、ベントナイト

ト、糖類、合成水溶性高分子（ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸類等）等の固着剤や分散剤、例えば、PAP（酸性リン酸イソプロピル）、BHT（2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール）、BHA（2-tert-ブチル-4-メトキシフェノールと3-tert-ブチル-4-メトキシフェノールの混合物）、植物油、鉱物油、界面活性剤、脂肪酸（ステアリン酸等）、またはそのエステル・塩等の安定剤等が挙げられる。

【0069】

このようにして得られる製剤は、そのままで、あるいは水等で希釈して用いる。また他の殺菌剤、殺線虫剤、殺ダニ剤、除草剤、植物生長調節剤、共力剤等と混合して、または混合せずに同時に用いることもできる。

【0070】

界面活性剤としては、例えばアルキル硫酸エステル類、アルキルスルホン酸塩、アルキルアリールスルホン酸塩、アルキルアリールエーテル類およびそのポリオキシエチレン化物、ポリエチレングリコールエーテル類、多価アルコールエ斯特類、糖アルコール誘導体等が挙げられる。

【0071】

本発明化合物を農園芸用殺菌剤として用いる場合、その施用量は、通常、10アールあたりの有効成分が0.1グラム～100グラムであり、乳剤、水和剤、フロアブル剤等を水で希釈して用いる場合は、その施用濃度は通常0.1ppm～1000ppmであり、粒剤、粉剤等は何ら希釈することなく製剤のままで施用するのが好ましい。これらの施用量、施用濃度は、いずれも製剤の種類、施用時期、施用場所、施用方法、病害の種類、被害程度等の状況によって異なり、上記の範囲にかかわることなく増加させたり、減少させたりすることができる。

【0072】

本発明化合物は、農園芸上問題となる各種病害、例えば野菜類、果樹類、水稻、あるいは園芸植物等の各種病害に対して有用である。特に不完全菌類、子囊菌類や担子菌類に属する代表的植物病原菌が生じさせる植物病害に極めて有用である。このような植物病害としては、イネいもち病、キュウリたんそ病、キュウリうどんこ病、ムギ類あかさび病等が挙げられる。

【0073】

【実施例】

以下に本発明を製造例、製剤例および試験例により、さらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではなく、実施例の修飾手段はもちろん、本発明により明らかにされた化合物の性状に基づき公知の手段を施してこれらを合成、抽出、精製、利用する全ての方法を包括する。

【0074】

製造例1

3-ヒドロキシ-4'-(フェノキシ)ピコリンアニリド

3-ヒドロキシピコリン酸1.39g(10.0mmol)とカルボニルジイミダゾール1.95g(12.0mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(以下DMFと略す)懸濁液(30ml)に4-フェノキシアニリン1.85g(10.0mmol)の無水DMF溶液(25ml)を滴下し、室温で一晩反応した。反応混合物に水50mlを加えた後酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥後減圧濃縮して得た残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチル-n-ヘキサン)で精製し、目的物1.24g(収率41%)を得た。

【0075】

下記の製造例2~7の化合物を製造例1に準じた方法で調製した。

【0076】

製造例2

3-ヒドロキシ-4'-(ベンジル)ピコリンアニリド

【0077】

製造例3

3-ヒドロキシ-4'-(2,6-ジ-sec-ブチルフェノキシ)ピコリンアニリド

【0078】

製造例4

3-ヒドロキシ-4'-(4-t-ブチルフェノキシ)ピコリンアニリド

【0079】

製造例5

3-ヒドロキシ-4'-(2,4-ジ-t-ブチルフェノキシ)ピコリンアニリド

【0080】

製造例6

3-ヒドロキシ-4'-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピコリンアニリド

【0081】

製造例7

3-ヒドロキシ-N-シクロヘキシリピコリンアミド

【0082】

製造例8

3-ベンジルオキシ-4-メトキシ-4'-フェノキシピコリンアニリド

3-ベンジルオキシ-4-メトキシピコリン酸0.65g(2.5mmol)とカルボニルジイミダゾール0.50g(3.0mmol)の無水DMF懸濁液(8ml)に4-フェノキシアニリン0.56g(3.0mmol)の無水DMF溶液(2ml)を滴下し、室温で一晩反応した。反応混合物に水10mlを加えた後酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥後減圧濃縮して得た残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチル-n-ヘキサン)で精製し、目的物0.76g(収率71%)を得た。

【0083】

製造例9

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-フェノキシピコリンアニリド

3-ベンジルオキシ-4-メトキシ-4'-フェノキシピコリンアニリド0.64g(1.5mmol)をエタノール(4ml)に懸濁し、10%パラジウム-炭素64mgを加え、常圧条件下一晩接触還元を行った。反応液を濾過し、減圧濃縮した後残さを水-メタノール混合液から再結晶して、目的物0.41g(収率81%)を得た。

【0084】

下記の製造例10～24の化合物を製造例8および製造例9に準じた方法で調製した。

【0085】

製造例10

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-(4-t-ブチルフェノキシ)ピコリンアニリド

【0086】

製造例11

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-3'-フェノキシピコリンアニリド

【0087】

製造例12

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-2'-フェノキシピコリンアニリド

【0088】

製造例13

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-ベンジルピコリンアニリド

【0089】

製造例14

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-フェニルチオピコリンアニリド

【0090】

製造例15

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-(4-メトキシフェノキシ)ピコリンアニリド

【0091】

製造例16

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-3'-トリフルオロメチル-4'-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)ピコリンアニリド

【0092】

製造例17

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-(4-フェニルフェノキシ)ピコリンア

ニリド

【0093】

製造例18

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-(4-メチルフェノキシ)ピコリンアニ
リド

【0094】

製造例19

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-(4-メチルフェノキシ)-3'-トリ
フルオロメチルピコリンアニリド

【0095】

製造例20

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-2'-メトキシ-4'-フェノキシピコリンアニ
リド

【0096】

製造例21

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-3'-クロロ-4'-フェノキシピコリンアニ
リド

【0097】

製造例22

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-フェノキシ-3'-トリフルオロメチル
ピコリンアニリド

【0098】

製造例23

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-3'-メチル-4'-フェノキシピコリンアニ
リド

【0099】

製造例24

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-2'-メトキシ-4'-(4-メチルフェノキ
シ)ピコリンアニリド

【0100】

製造例25

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-(2,4-ジ-*t*-ブチルフェノキシ)ピコリンアニリド

3-ヒドロキシ-4-メトキシピコリン酸0.20g(1.18mmol)とカルボニルジイミダゾール0.23g(1.42mmol)の無水DMF懸濁液(5ml)に4-(2,4-ジ-*t*-ブチルフェノキシ)アニリン0.35g(1.18mmol)の無水DMF溶液(1ml)を滴下し、室温で2日間反応した。反応混合物に水5mlを加えた後酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥後減圧濃縮して得た残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチル-n-ヘキサン)で精製し、目的物0.19g(収率36%)を得た。

【0101】

製造例26

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピコリンアニリド

3-ヒドロキシ-4-メトキシピコリン酸0.10g(0.59mmol)の無水ピリジン懸濁液(5ml)に4-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)アニリン0.15g(0.59mmol)とジシクロヘキシルカルボジイミド0.15g(0.72mmol)を添加し、90℃で3時間反応した。反応混合物を冷却後濾過し、濾液を減圧濃縮した後、0.5M塩酸5mlを加えて激しく攪拌した。沈殿を濾取して冷水5mlで洗浄した後、シリカゲルカラム(酢酸エチル-n-ヘキサン)で精製し、目的物0.06g(収率25%)を得た。

【0102】

下記の製造例27および製造例28の化合物を製造例26に準じた方法で調製した。

【0103】

製造例27

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-(3,5-ジ-*t*-ブチルフェノキシ)ピコリンアニリド

【0104】

製造例28

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-3'-クロロ-4'-(4-クロロフェノキシ)ピコリンアニリド

【0105】

製造例29

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-(4-メトキシフェノキシ)-3'-メチルピコリンアニリド

4-(4-メトキシフェノキシ)アニリン0.23g(1.00mmol)、3-ベンジルオキシ-4-メトキシピコリン酸0.26g(1.00mmol)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール0.20g(1.50mmol)のクロロホルム懸濁液(8ml)に-20℃でWSCl・HCl 0.29g(1.5mmol)クロロホルム溶液(4ml)とトリエチルアミン0.15g(1.5mmol)を滴下した。その後室温で一晩反応させ、反応混合液を減圧濃縮し、クロロホルムに溶解して飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。減圧濃縮残さをシリカゲルカラム(クロロホルム)で精製し、3-ベンジルオキシ-4-メトキシ-4'-(4-メトキシフェノキシ)-3'-メチルピコリルアニリド0.41gを得た。このものをエタノール5mlに懸濁し、10%パラジウム-炭素30mgを加え、常圧条件下一晩接触還元を行った。反応液を濾過し、減圧濃縮した後残さをシリカゲルカラム(クロロホルム)で精製し、目的物0.21g(収率55%)を得た。

【0106】

下記の製造例30~38の化合物を製造例29に準じた方法で調製した。

【0107】

製造例30

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-(1-(1-ナフチル)エチル)ピコリンアミド

【0108】

製造例31

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-3'-クロロ-4'-(4-メトキシフェノキシ)ピコリンアニリド

【0109】

製造例32

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-3'-クロロ-4'-(4-メチルフェノキシ)ピコリンアニリド

【0110】

製造例33

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-3'-メチル-4'-(4-メチルフェノキシ)ピコリンアニリド

【0111】

製造例34

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピコリンアニリド

【0112】

製造例35

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-(3-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピコリンアニリド

【0113】

製造例36

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-(4-メチルフェノキシ)-2-トリフルオロメチルピコリンアニリド

【0114】

製造例37

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-2', 4'-ジ(4-メチルフェノキシ)ピコリンアニリド

【0115】

製造例38

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-3', 5'-ジ-t-ブチルピコリンアニリド

【0116】

製造例39

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-(ベンジルオキシピコリンアニリド

4-ベンジルオキシアニリン塩酸塩0.21g(0.87mmol)、3-ヒドロキシ-4-メトキシピコリン酸塩酸塩0.15g(0.73mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール0.15g(1.10mmol)とトリエチルアミン0.16g(1.10mmol)のクロロホルム懸濁液(2ml)に-20℃でWSCl-HCl 0.21g(1.10mmol)クロロホルム溶液(2ml)とトリエチルアミン0.11g(1.10mmol)を滴下した。その後室温で一晩反応させ、反応混合液を減圧濃縮し、クロロホルムに再溶解して飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。減圧濃縮残さをシリカゲルカラム(クロロホルム)で精製し、目的物0.15g(収率59%)を得た。

【0117】

下記の製造例40~88の化合物を製造例39に準じた方法で調製した。

【0118】

製造例40

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-3'-(ベンジルオキシピコリンアニリド

【0119】

製造例41

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-3'-(3-ピリジル)ピコリンアニリド

【0120】

製造例42

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-シクロドデシルピコリンアミド

【0121】

製造例43

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-シクロオクチルピコリンアミド

【0122】

製造例44

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-(フェニルアミノ)ピコリンアニリド

【0123】

製造例45

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-(1-アダマンチル)ピコリンアミド

【0124】

製造例46

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-(4-モルホリニル)ピコリンアニリド

【0125】

製造例47

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-(1-アダマンタンメチル)ピコリンアミド

【0126】

製造例48

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-3'-メチル-4'-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピコリンアニリド

【0127】

製造例49

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-シクロヘキシリピコリンアニリド

【0128】

製造例50

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-(4-ベンゾ-15-クラウン-5-イル)ピコリンアミド

【0129】

製造例51

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-(3',4'-エチレンジオキシ)ピコリンアニリド

【0130】

製造例52

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ピコリンアミド

【0131】

製造例53

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-(2-(1-シクロヘキセニル)エチル)
ピコリンアミド

【0132】

製造例54

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-(4-ニトロフェノキシ)ピコリンアニ
リド

【0133】

製造例55

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-2', 6'-ジメチル-4'-フェノキシピコ
リンアニリド

【0134】

製造例56

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-(2-trans-フェニルシクロプロピ
ル)ピコリンアミド

【0135】

製造例57

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-シクロヘプチルピコリンアミド

【0136】

製造例58

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-(4-N-イソプロピルアミノフェノキ
シ)ピコリンアニリド

【0137】

製造例59

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-シクロヘキシリルピコリンアミド

【0138】

製造例60

3-ヒドロキシ-4-メトキシピコリンアニリド

【0139】

製造例61

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-(クロロピコリンアニリド)

【0140】

製造例62

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-(4-アミノフェノキシ)ピコリンアニリド

【0141】

製造例63

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-(2-シクロヘキシルエチル)ピコリンアミド

【0142】

製造例64

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-(ベンゾイルピコリンアニリド)

【0143】

製造例65

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-(1-インダニル)ピコリンアミド

【0144】

製造例66

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-(1,2,3,4-テトラヒドロナフト-1-イル)ピコリンアミド

【0145】

製造例67

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-ベンジルピコリンアミド

【0146】

製造例68

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-フェネチルピコリンアミド

【0147】

製造例69

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-(1-フェニルエチル)ピコリンアミド

【0148】

製造例70

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-(1-メチル-1-フェニルエチル)ピコリンアミド

【0149】

製造例71

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-(4-フェノキシンベンジル)ピコリンアミド

【0150】

製造例72

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-(4-フェネチルオキシ)ピコリンアニド

【0151】

製造例73

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-(4-イソブチリルピペラジン-1-イル)ピコリンアニド

【0152】

製造例74

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-(1-ホモピペリジル)ピコリンアミド

【0153】

製造例75

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-(シクロヘキシルメチル)ピコリンアミド

【0154】

製造例76

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-(2-trans-メチルシクロヘキシル)ピコリンアミド

【0155】

製造例77

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-(2-cis-メチルシクロヘキシル)ピコリンアミド

【0156】

製造例78

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-(4-メチルシクロヘキシル)ピコリンアミド

【0157】

製造例79

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-シクロペンチルピコリンアミド

【0158】

製造例80

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-シクロプロピルピコリンアミド

【0159】

製造例81

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-シクロブチルピコリンアミド

【0160】

製造例82

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-(2-ブチル)ピコリンアミド

【0161】

製造例83

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-(n-ヘキシル)ピコリンアミド

【0162】

製造例84

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピコリンアミド

【0163】

製造例85

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-(2-ヒドロキシシクロヘキシル)ピコリンアミド

【0164】

製造例86

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-(n-オクチル)ピコリンアミド

【0165】

製造例87

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-(n-ヘプチル)ピコリンアミド

【0166】

製造例88

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-(3,3-ジメチルブチル)ピコリンアミド

【0167】

製造例89

3-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4'-フェノキシピコリンアニリド

製造例29に準じて、3-ベンジルオキシ-4-メトキシピコリン酸に変えて3-ベンジルオキシ-6-メトキシピコリン酸を用いて、目的物を得た（収率57%）。

【0168】

製造例90

3-ヒドロキシ-6-メトキシ-4'-フェノキシピコリンアニリド

製造例29に準じて3-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4'-フェノキシピコリンアニリドを接触還元して、目的物を得た（収率83%）。

【0169】

下記の製造例91～93の化合物を製造例89および製造例90に準じた方法で調製した。

【0170】

製造例91

3-ヒドロキシ-6-メトキシ-N-シクロヘキシリピコリンアミド

【0171】

製造例92

3-ヒドロキシ-4, 6-ジメトキシ-4' -フェノキシピコリンアニリド

【0172】

製造例93

3-ヒドロキシ-4, 5-ジメトキシ-4' -フェノキシピコリンアニリド

【0173】

製造例94

3-ベンジルオキシ-4-メトキシピコリン酸

3-ヒドロキシ-2-メチル-4-ピロン2.5g(0.198mol)をDMF 70mlに溶解し、水素化ナトリウム(鉱油中60%)8.7g(0.218mol)を添加して氷冷下30分間攪拌した。氷冷下反応液に臭化ベンジル37.3g(0.218mol)を滴下し、室温で一晩反応させた。反応液を氷水に注加し、酢酸エチルで抽出、有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた赤褐色油状物6.4gをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-200、n-ヘキサン-酢酸エチル)に付し、3-ベンジルオキシ-2-メチル-4-ピロン41.6g(収率97%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 2.07(s, 3H), 5.14(s, 2H), 6.35(1H, d), 7.28-7.39(m, 5H), 7.58(d, 1H)

【0174】

3-ベンジルオキシ-2-メチル-4-ピロン40.6g(0.188mol)に28%アンモニア水100mlとエタノール30mlを加え、室温下5日間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、沈殿をろ過し少量の酢酸エチルで洗浄したところ、3-ベンジルオキシ-2-メチル-4-ピリドン32.2gを淡黄色結晶として得た。さらにろ液からも同物質5.6g(収率93%)が得られた。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 2.13(s, 3H), 5.02(s, 2H), 6.32(d, 1H), 7.22-7.30(m, 5H), 7.37(d, 1H), 13.13(br, 1H)

【0175】

3-ベンジルオキシ-2-メチル-4-ピリドン21.5g(0.10mol)をメタノール-アセトニトリル(1:9 v/v)400mlに懸濁し、ジイソプロピルエチルアミン18.1g(0.14mol)を加えて攪拌した。2.

0Mテトラメチルシリルジアゾメタンn-ヘキサン溶液70mlを滴下し、室温で一晩反応させた。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-200、n-ヘキサン-酢酸エチル)に付し、3-ベンジルオキシ-4-メトキシ-2-メチルピリジン17.3g(収率76%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 2.34(s, 3H), 3.84(s, 3H), 4.91(s, 2H), 6.66(1H, d), 7.24-7.38(m, 5H), 8.08(d, 1H)

【0176】

3-ベンジルオキシ-4-メトキシ-2-メチルピリジン23.0gをジクロロメタン200mlに溶解し、氷冷下メタクロロ過安息香酸20.7gを加えた。室温で一晩反応させ、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた淡黄色油状物質35.5gに無水酢酸200mlを加え、100℃で1時間反応させた後、エタノール100mlを加えさらに1時間還流させた。反応液を減圧濃縮し、2M水酸化ナトリウム50%メタノール溶液200mlを加えて80℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、クロロホルムで抽出後飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮すると、3-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシメチル-4-メトキシピリジン19.6g(収率80%)が黄褐色固体として得られた。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 3.89(s, 3H), 4.56(s, 2H), 4.97(s, 2H), 6.77(d, 1H), 7.24-7.36(m, 5H), 8.15(d, 1H)

【0177】

3-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシメチル-4-メトキシピリジン7.1gと水酸化カリウム2.5gを水100mlに懸濁し、水浴中で加熱しながら過マンガン酸カリウム7.3gを加えて攪拌した。沈殿を濾過しメタノール100mlで洗浄した。濾液と洗浄液を混合して減圧濃縮し、濃塩酸でpH1に調製した。沈殿を濾過し、水洗した後乾燥した。3-ベンジルオキシ-4-メトキシピコリン酸6.3g(収率83.9%)が無色粉末として得られた。

【0178】

製造例95

3-ヒドロキシ-4-メトキシピコリン酸

3-ベンジルオキシ-4-メトキシピコリン酸5. 3 g をエタノール25mlに懸濁し、10%パラジウム-炭素0.5 g を添加して常圧下で30分間接触水素添加を行った。反応液を減圧濾過し、濾液を減圧濃縮すると、3-ヒドロキシ-4-メトキシピコリン酸2.8 g (収率81.6%) が無色粉末として得られた。

【0179】

製造例96

3-ヒドロキシ-4-メトキシピコリン酸塩酸塩

3-ベンジルオキシ-4-メトキシピコリン酸8. 3 g をメタノール100mlに溶解し、濃塩酸2mlを添加して30分間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残さを水-エタノールから再結晶すると、3-ヒドロキシ-4-メトキシピコリン酸塩酸塩3.6 g (収率54.8%) が無色粉末として得られた。

【0180】

製造例97

3-ベンジルオキシ-6-メトキシピコリン酸メチル

3-ヒドロキシピコリン酸5.0 g をトルエン350ml、メタノール100mlに溶解し、2Mトリメチルシリルジアゾメタンのヘキサン溶液25mlを滴下し室温で一晩反応させた。減圧濃縮後、塩化メチレンと水を各100ml加え抽出した。水層を更に塩化メチレンで抽出し、有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、3-ヒドロキシピコリン酸メチル2.3 g (収率41%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 4.06(s, 3H), 7.37(dd, 1H), 7.43(dd, 1H), 8.28(dd, 1H)

【0181】

3-ヒドロキシピコリン酸メチル2.0 g をアセトン100mlに溶解し、炭酸カリウム3.4 g および臭化ベンジル3.4mlを加え、室温で一晩反応した後、4時間還流した。水50mlを加え1N塩酸で中和した後、減圧濃縮した。

残さに塩化メチレンと水を加え、有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させた後、減圧乾燥した。カラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）で精製し、3-ベンジルオキシピコリン酸メチル2.1g（収率6.2%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 3.99(s, 3H), 5.22(s, 2H), 7.29~7.48(m, 7H), 8.29(t, 1H)

【0182】

3-ベンジルオキシピコリン酸メチル2.0gを上記製造例94と同様にN-オキシドとした後アセチル化して6-アセトキシ-3-ベンジルオキシピコリン酸メチルとした。このものをアルカリ加水分解して、3-ベンジルオキシ-6-ヒドロキシピコリン酸メチル0.77g（収率36%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 3.93(s, 3H), 5.06(s, 2H), 6.77(d, 1H), 7.34~7.44(m, 6H)

【0183】

3-ベンジルオキシ-6-ヒドロキシピコリン酸メチル0.55gをアセトン55mlおよびヨウ化メチル20mlに溶解し、炭酸カリウム1.4gを加え、3時間還流した。冷却後、1N塩酸で中和し減圧濃縮した後塩化メチレンと水を加え抽出し、有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥した後、減圧濃縮する。残さをカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）で精製し、3-ベンジルオキシ-6-メトキシピコリン酸メチル0.28g（収率49%）を得た。

【0184】

製造例98

3-ベンジルオキシ-6-メトキシピコリン酸

3-ベンジルオキシ-6-メトキシピコリン酸メチル20mgをメタノール1mlに溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液0.33mlを加えて室温で3時間反応させた後、1N塩酸でpH3に調整し、沈殿をろ別した。3-ベンジルオキシ-6-メトキシピコリン酸12mg（収率63%）が得られた。

【0185】

製造例99

3-ヒドロキシ-6-メトキシピコリン酸メチル

3-ベンジルオキシ-6-メトキシピコリン酸メチル480mgに10%パラジウム-炭素48mgを加え、窒素置換した後メタノール25mlを加えた。更に水素置換した後激しく攪拌し反応させた。1時間後、ろ過しシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）で精製し、3-ヒドロキシ-6-メトキシピコリン酸メチル240mg（収率76%）が得られた。

【0186】

製造例100

3-ヒドロキシ-6-メトキシピコリン酸

3-ヒドロキシ-6-メトキシピコリン酸メチル80mgをメタノール4mlに溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液（2ml）を加えた。室温で3時間反応させ、1N塩酸でpH3に調整し、沈殿をろ別した。3-ヒドロキシ-6-メトキシピコリン酸56mg（収率76%）が得られた。

【0187】

製造例101

3-ベンジルオキシ-4, 6-ジメトキシピコリン酸メチル

製造例97と同様に、3-ベンジルオキシ-4-メトキシピコリン酸（製造例94の化合物）1gをメチルエステルとして、3-ベンジルオキシ-4-メトキシピコリン酸メチル0.86g（収率81%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 3.82(s, 3H), 3.83(s, 3H), 5.02(s, 2H), 6.86(d, 1H), 7.19~7.41(m, 5H), 8.22(d, 1H)

【0188】

製造例94と同様に3-ベンジルオキシ-4-メトキシピコリン酸メチル0.80gをメタクロロ過安息香酸により酸化して、3-ベンジルオキシ-4-メトキシピコリン酸メチル N-オキシド0.69g（収率81%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 3.83(s, 3H), 3.86H(s, 3H), 5.04(s, 2H), 6.74(d, 1H), 7.19~7.41(m, 5H), 7.91(d, 1H)

【0189】

3-ベンジルオキシ-4-メトキシピコリン酸メチル N-オキシド 672m

g を無水酢酸 3.6 ml に溶解し、100℃にて一晩反応させた。減圧濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル-ヘキサン = 1 : 1）で精製し、6-アセトキシ-3-ベンジルオキシ-4-メトキシピコリン酸メチル 1.73 mg (収率 22%) および 5-アセトキシ-3-ベンジルオキシ-4-メトキシピコリン酸メチル 8.7 mg (収率 11%) を得た。

6-アセトキシ-3-ベンジルオキシ-4-メトキシピコリン酸メチル
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 2.25(\text{s}, 3\text{H})$, $3.82(\text{s}, 3\text{H})$, $3.88(\text{s}, 3\text{H})$,
 $5.02(\text{s}, 2\text{H})$, $6.71(\text{s}, 1\text{H})$, $7.19\sim7.43(\text{m}, 5\text{H})$

5-アセトキシ-3-ベンジルオキシ-4-メトキシピコリン酸メチル
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 2.37(\text{s}, 3\text{H})$, $3.92(\text{s}, 3\text{H})$, $4.00(\text{s}, 3\text{H})$, $5.10(\text{s}, 2\text{H})$, $7.19\sim7.43(\text{m}, 5\text{H})$, $8.19(\text{s}, 1\text{H})$

【0190】

製造例 97 と同様に、6-アセトキシ-3-ベンジルオキシ-4-メトキシピコリン酸メチルをアルカリ加水分解して、3-ベンジルオキシ-6-ヒドロキシ-4-メトキシピコリン酸メチル 9.6 mg (収率 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 3.80(\text{s}, 3\text{H})$, $3.81(\text{s}, 3\text{H})$, $4.87(\text{s}, 2\text{H})$, $6.04(\text{s}, 1\text{H})$, $7.19\sim7.37(\text{m}, 5\text{H})$, $9.39(\text{b r}, 1\text{H})$

【0191】

製造例 97 と同様に、3-ベンジルオキシ-6-ヒドロキシ-4-メトキシピコリン酸メチル 9.0 mg をメチル化して、3-ベンジルオキシ-4, 6-ジメトキシピコリン酸メチル 3.3 mg (収率 35%) を得た。

【0192】

製造例 102

3-ベンジルオキシ-4, 6-ジメトキシピコリン酸
 3-ベンジルオキシ-4, 6-ジメトキシピコリン酸メチル 3.3 mg をメタノール 2 ml に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.54 ml を加えた。室温で 4 時間反応させ、1 N 塩酸で中和後、減圧濃縮し、3-ベンジルオキシ-4, 6-ジメトキシピコリン酸を得た。

【0193】

製造例103

3-ベンジルオキシー-4, 5-ジメトキシピコリン酸メチル

製造例101と同様に、5-アセトキシ-3-ベンジルオキシー-4-メトキシピコリン酸メチル87mgをアルカリ加水分解して、3-ベンジルオキシー-5-ヒドロキシ-4-メトキシピコリン酸メチル71mg（収率93%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 3.84(\text{s}, 3\text{H})$, $3.98(\text{s}, 3\text{H})$, $5.01(\text{s}, 2\text{H})$, $7.19 \sim 7.42(\text{m}, 5\text{H})$, $8.12(\text{s}, 1\text{H})$

【0194】

製造例101と同様に、3-ベンジルオキシー-5-ヒドロキシ-4-メトキシピコリン酸メチル71mgから3-ベンジルオキシー-4, 5-ジメトキシピコリン酸メチル21mg（収率28%）を得た。

【0195】

製造例104

3-ベンジルオキシー-4, 5-ジメトキシピコリン酸

3-ベンジルオキシー-4, 5-ジメトキシピコリン酸メチル20mgをメタノール1mlに溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液0.33mlを加えた。室温で3時間反応させ、1N塩酸で中和後、減圧濃縮して、3-ベンジルオキシー-4, 5-ジメトキシピコリン酸を得た。

【0196】

本発明化合物のNMRスペクトルデータを表1～表5に示す。表中の化合物番号は、製造例における製造例番号と同じ番号を示し、測定溶媒においてcは CDCl_3 、dは DMSO-d_6 、mはメタノール- d_4 、wは D_2O を示す。

【0197】

【表1】

化合物No.	¹ H-NMR δ (ppm)	表 1	測定溶媒
1	6.94-7.06(m, 5H), 7.25-7.35(m, 4H), 7.59-7.63(m, 2H), 8.06(dd, 1H), 9.82(s, 1H), 11.86(s, 1H)	c	
2	3.97(s, 2H), 7.17-7.22(m, 5H), 7.26-7.39(m, 4H), 7.61(m, 2H), 8.10(dd, 1H), 9.85(s, 1H), 11.94(s, 1H)	c	
3	0.72-0.82(m, 6H), 1.16-1.23(m, 6H), 1.50-1.56(m, 4H), 2.77-2.81(m, 2H), 6.78-7.37(m, 7H), 7.55-7.61(m, 2H), 8.09(dd, 1H), 9.81(s, 1H), 11.97(s, 1H)	c	
4	1.32(s, 9H), 6.95(d, 2H), 7.05(d, 2H), 7.35(d, 2H), 7.36(dd, 1H), 7.40(dd, 1H), 7.66(d, 2H), 8.13(dd, 1H), 9.88(br, 1H), 11.95(s, 1H)	c	
5	1.33(s, 9H), 1.42(s, 9H), 6.76(d, 1H), 7.02(d, 2H), 7.14(dd, 1H), 7.36(dd, 1H), 7.40(dd, 1H), 7.41(d, 1H), 7.64(d, 2H), 8.13(dd, 1H), 9.86(br, 1H), 11.98(s, 1H)	c	
6	7.09(d, 2H), 7.17(d, 1H), 7.37(dd, 1H), 7.30-7.46(m, 3H), 7.42(dd, 1H), 7.73(d, 2H), 8.13(dd, 1H), 9.94(br, 1H), 11.88(s, 1H)	c	
7	1.23-1.49(m, 5H), 1.64(m, 1H), 1.79(m, 2H), 2.02(m, 2H), 3.92(m, 1H), 7.29(dd, 1H), 7.33(dd, 1H), 7.93(br, 1H), 8.04(dd, 1H), 12.33(s, 1H)	c	
8	4.01(s, 3H), 5.05(s, 2H), 6.93-7.12(m, 6H), 7.27-7.48(m, 7H), 7.74-7.78(m, 2H), 8.31(d, 1H), 10.46(s, 1H)	d	
9	3.96(s, 3H), 6.89-7.10(m, 6H), 7.24-7.34(m, 2H), 7.64-7.67(m, 2H), 8.01(d, 1H), 9.90(s, 1H), 12.17(s, 1H)	c	
10	1.33(s, 9H), 3.98(s, 3H), 6.91(d, 1H), 6.95(d, 2H), 7.02(d, 2H), 7.35(d, 2H), 7.65(d, 2H), 8.03(d, 1H), 9.91(br, 1H), 12.20(s, 1H)	c	
11	3.90(s, 3H), 6.75-7.08(m, 5H), 7.25-7.45(m, 5H), 7.94(d, 1H), 9.87(s, 1H), 12.01(s, 1H)	c	
12	3.89(s, 3H), 6.80-7.12(m, 7H), 7.29-7.33(m, 2H), 7.91(d, 1H), 8.48(d, 1H), 10.51(s, 1H), 12.09(s, 1H)	c	
13	3.95(s, 3H), 3.97(s, 2H), 6.89(d, 1H), 7.16-7.29(m, 7H), 7.60(d, 2H), 8.00(d, 1H), 9.88(s, 1H), 12.20(s, 1H)	c	
14	3.96(s, 3H), 6.94(d, 1H), 7.18-7.30(m, 5H), 7.40(d, 2H), 7.66(d, 2H), 8.01(d, 1H), 9.97(s, 1H), 12.05(s, 1H)	c	
15	3.79(s, 3H), 3.95(s, 3H), 6.86-6.98(m, 7H), 7.61(d, 2H), 8.00(d, 1H), 9.87(s, 1H), 12.19(s, 1H)	c	

【0198】

【表2】

化合物No.	¹ H-NMR δ (ppm)	表2	測定溶媒
16	3.97(s, 3H), 6.92(d, 1H), 7.04-7.07(m, 3H), 7.59(d, 2H), 7.92(m, 1H), 8.03(d, 1H), 8.06(d, 1H), 10.08(s, 1H), 11.85(s, 1H)	c	
17	3.96(s, 3H), 6.90(d, 1H), 7.04-7.10(m, 4H), 7.29-7.35(m, 1H), 7.40-7.43(m, 2H), 7.50-7.56(m, 4H), 7.67-7.69(m, 2H), 8.01(d, 1H), 9.92(s, 1H), 12.17(s, 1H)	c	
18	2.34(s, 3H), 3.98(s, 3H), 6.91(d, 1H), 6.92(d, 2H), 7.02(d, 2H), 7.12(d, 2H), 7.65(d, 2H), 8.03(d, 1H), 9.90(br, 1H), 12.20(s, 1H)	c	
19	2.35(s, 3H), 3.98(s, 3H), 6.92-6.98(m, 4H), 7.17(d, 2H), 7.81(dd, 1H), 8.01(d, 1H), 8.04(d, 1H), 10.00(br, 1H), 11.96(s, 1H)	c	
20	3.92(s, 3H), 3.97(s, 3H), 6.64(dd, 1H), 6.69(d, 1H), 6.91(d, 1H), 7.02(dd, 2H), 7.11(m, 1H), 7.34(dd, 2H), 8.07(d, 1H), 8.38(d, 1H), 10.38(br, 1H), 12.30(s, 1H)	c	
21	3.98(s, 3H), 6.91-7.29(m, 5H), 7.33(m, 2H), 7.53(m, 1H), 7.97(d, 1H), 8.03(d, 1H), 9.97(br, 1H), 11.99(s, 1H)	c	
22	3.98(s, 3H), 6.93(d, 1H), 6.99(d, 1H), 7.04(dd, 2H), 7.16(t, 1H), 7.37(dd, 2H) 7.84(dd, 1H), 8.03(d, 1H), 8.04(d, 1H), 10.02(br, 1H), 11.94(s, 1H)	c	
23	2.27(s, 3H), 3.98(s, 3H), 6.91(m, 1H), 6.91(dd, 2H), 6.95(d, 1H), 7.05(t, 1H), 7.31(dd, 2H), 7.49(dd, 1H), 7.64(d, 1H), 8.03(d, 1H), 9.91(br, 1H), 12.21(s, 1H)	c	
24	2.34(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.97(s, 3H), 6.60(dd, 1H), 6.66(d, 1H), 6.90(d, 1H), 6.92(d, 2H), 7.14(d, 2H), 8.06(d, 1H), 8.34(d, 1H), 10.36(br, 1H), 12.31(s, 1H)	c	
25	1.32(s, 9H), 1.42(s, 9H), 3.98(s, 3H), 6.75(d, 1H), 6.91(d, 1H), 7.01(d, 2H), 7.14(dd, 1H), 7.41(d, 1H), 7.64(d, 2H), 8.03(d, 1H), 9.89(br, 1H), 12.23(s, 1H)	c	
26	3.98(s, 3H), 6.93(d, 1H), 7.08(d, 2H), 7.16(d, 1H), 7.26(s, 1H), 7.34(d, 1H), 7.43(dd, 1H), 7.73(d, 2H), 8.04(d, 1H), 9.97(br, 1H), 12.13(s, 1H)	c	
27	1.30(s, 18H), 3.98(s, 3H), 6.88(d, 2H), 6.91(d, 1H), 7.04(d, 2H), 7.18(t, 1H) 7.66(d, 2H), 8.03(d, 1H), 9.92(br, 1H), 12.22(s, 1H)	c	
28	3.98(s, 3H), 6.89(d, 2H), 6.93(d, 1H), 7.04(d, 1H), 7.28(d, 2H), 7.55(dd, 1H), 7.97(d, 1H), 8.03(d, 1H), 9.98(br, 1H), 11.95(s, 1H)	c	
29	2.28(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.95(s, 3H), 6.80-6.90(m, 6H), 7.41(dd, 1H), 7.59(d, 1H), 8.00(d, 1H), 9.85(s, 1H), 12.21(s, 1H)	c	
30	1.77(d, 3H), 3.92(s, 3H), 6.05(t, 1H), 6.83(d, 1H), 7.44-7.59(m, 4H), 7.80(d, 1H), 7.86(d, 1H), 7.89(d, 1H), 8.14(d, 1H), 8.33(br, 1H), 12.41(s, 1H)	c	

[0199]

【表3】

化合物No.	¹ H-NMR δ (ppm)	表3	測定溶媒
31	3.79(s, 3H), 3.96(s, 3H), 6.85-6.98(m, 6H), 7.45(dd, 1H), 7.91(d, 1H), 8.00(d, 1H), 9.91(br, 1H), 11.99(s, 1H)	c	
32	2.33(s, 3H), 3.98(s, 3H), 6.88(d, 2H), 6.92(d, 1H), 6.98(d, 1H), 7.14(d, 2H) 7.50(dd, 1H), 7.95(d, 1H), 8.03(d, 1H), 9.95(br, 1H), 12.01(s, 1H)	c	
33	2.28(s, 3H), 2.32(s, 3H), 3.98(s, 3H), 6.82(d, 2H), 6.91(d, 1H), 6.92(d, 1H), 7.11(d, 2H), 7.46(dd, 1H), 7.62(d, 1H), 8.03(d, 1H), 9.89(br, 1H), 12.22(s, 1H)	c	
34	3.98(s, 3H), 6.92(d, 1H), 7.01(d, 2H), 7.06(d, 2H), 7.09(d, 2H), 7.71(d, 2H), 8.04(d, 1H), 9.95(br, 1H), 12.14(s, 1H)	c	
35	3.98(s, 3H), 6.86(m, 1H), 6.93(d, 1H), 6.90-6.96(m, 2H), 7.09(d, 2H), 7.33(dd, 1H), 7.73(d, 2H), 8.04(d, 1H), 9.97(br, 1H), 12.14(s, 1H)	c	
36	2.36(s, 3H), 3.98(s, 3H), 6.93(d, 1H), 6.94(d, 2H), 7.18(d, 2H), 7.19(dd, 1H), 7.30(d, 1H), 8.07(d, 1H), 8.23(d, 1H), 10.37(br, 1H), 11.85(s, 1H)	c	
37	2.31(s, 3H), 2.34(s, 3H), 3.96(s, 3H), 6.57(d, 1H), 6.70(dd, 1H), 6.87(d, 2H), 6.88(d, 1H), 7.01(d, 2H), 7.10(d, 2H), 7.16(d, 2H), 7.99(d, 1H), 8.42(d, 1H), 10.47(br, 1H), 12.20(s, 1H)	c	
38	1.36(s, 18H), 3.98(s, 3H), 6.91(d, 1H), 7.25(d, 1H), 7.56(d, 2H), 8.04(d, 1H), 9.91(br, 1H), 12.33(s, 1H)	c	
39	3.95(s, 3H), 5.06(s, 2H), 6.89(d, 1H), 6.97-7.00(m, 2H), 7.29-7.43(m, 5H) 7.60(d, 2H), 8.00(d, 1H), 9.82(s, 1H), 12.25(s, 1H)	c	
40	3.95(s, 3H), 5.09(s, 2H), 6.79(d, 1H), 6.89(d, 1H), 7.17-7.45(m, 7H), 8.01(d, 1H), 9.93(br, 1H), 12.15(s, 1H)	c	
41	3.97(s, 3H), 6.92(d, 1H), 7.36-7.40(m, 2H), 7.49(dd, 1H), 7.71(d, 1H), 7.91(m, 1H), 7.99-8.04(m, 2H), 8.60(m, 1H), 8.87(d, 1H), 10.06(s, 1H), 12.08(s, 1H)	c	
42	1.36-1.70(m, 20H), 1.73(m, 2H), 3.92(s, 3H), 4.18(m, 1H), 6.83(d, 1H), 7.85(br, 1H), 7.92(dd, 1H), 12.59(s, 1H)	c	
43	1.45-1.72(m, 12H), 1.91(m, 2H), 3.92(s, 3H), 4.12(m, 1H), 6.83(d, 1H), 7.92(dd, 1H), 7.97(br, 1H), 12.60(s, 1H)	c	
44	3.90(s, 3H), 5.64(br, 1H), 6.86(m, 2H), 6.99(d, 2H), 7.04(d, 2H), 7.19(m, 1H) 7.54(d, 2H), 7.96(dd, 1H), 9.79(br, 1H), 12.23(s, 1H)	c	
45	1.71(m, 6H), 2.12(m, 9H), 3.91(s, 3H), 6.82(d, 1H), 7.87(br, 1H), 7.90(dd, 1H), 12.69(s, 1H)	c	

【0200】

【表4】

化合物No.	¹ H-NMR δ (ppm)	表4	測定溶媒
46	3.14(m, 4H), 3.85(m, 4H), 3.95(s, 3H), 6.88(d, 1H), 6.92(d, 2H), 7.59(d, 2H), 8.00(d, 1H), 9.80(br, 1H), 12.29(s, 1H)	c	
47	1.53(m, 6H), 1.67(m, 6H), 1.98(m, 3H), 3.11(d, 2H), 3.93(s, 3H), 6.84(d, 1H) 7.95(d, 1H), 8.13(br, 1H), 12.55(s, 1H)	c	
48	2.25(s, 3H), 3.98(s, 3H), 6.93(d, 1H), 6.98(d, 1H), 7.05(d, 1H), 7.16(m, 1H), 7.28(d, 1H), 7.40(dd, 1H), 7.53(dd, 1H), 7.68(d, 1H), 8.04(d, 1H), 9.95(br, 1H), 12.15(s, 1H)	c	
49	1.23-1.28(m, 1H), 1.36-1.44(m, 4H), 1.73-1.78(m, 1H), 1.81-1.91(m, 5H) 3.97(s, 3H), 6.91(d, 1H), 7.24(d, 2H), 7.61(d, 2H), 8.03(d, 1H), 9.89(br, 1H), 12.28(s, 1H)	c	
50	3.75(m, 8H), 3.90(m, 4H), 3.95(s, 3H), 4.15(m, 4H), 6.87(m, 2H), 7.09(dd, 1H) 7.43(d, 1H), 7.99(d, 1H), 9.83(br, 1H), 12.20(s, 1H)	c	
51	3.95(s, 3H), 4.25(m, 4H), 6.85(d, 1H), 6.88(d, 1H), 7.08(dd, 1H), 7.32(m, 1H) 7.99(dd, 1H), 9.77(br, 1H), 12.23(s, 1H)	c	
52	1.63(m, 2H), 1.98(m, 2H), 2.17(m, 2H), 2.84(m, 2H), 3.50(s, 2H), 3.92(s, 3H) 3.92(m, 1H), 6.84(d, 1H), 7.24(m, 1H), 7.30(d, 4H), 7.93(dd, 1H), 7.93(br, 1H), 12.47(s, 1H)	c	
53	1.53(m, 2H), 1.63(m, 2H), 1.97(m, 4H), 2.23(t, 2H), 3.49(m, 2H), 3.92(s, 3H) 5.51(s, 1H), 6.83(d, 1H), 7.92(dd, 1H), 8.01(br, 1H), 12.52(s, 1H)	c	
54	3.99(s, 3H), 6.94(d, 1H), 7.04(d, 2H), 7.14(d, 2H), 7.79(d, 2H), 8.05(d, 1H), 8.22(d, 2H), 10.02(br, 1H), 12.06(s, 1H)	c	
55	2.26(s, 6H), 3.98(s, 3H), 6.78(s, 2H), 6.93(d, 1H), 7.04(d, 2H), 7.11(t, 1H), 7.35(t, 2H), 8.05(d, 1H), 9.34(br, 1H), 12.27(s, 1H)	c	
56	1.32-1.40(m, 2H), 2.21-2.25(m, 1H), 3.06-3.11(m, 1H), 3.94(s, 3H), 6.87(d, 1H), 7.18-7.22(m, 3H), 7.30(t, 2H), 7.95(d, 1H), 8.19(br, 1H), 12.36(s, 1H)	c	
57	1.45-1.70(m, 10H), 2.00(m, 2H), 3.92(s, 3H), 4.08(m, 1H), 6.83(d, 1H), 7.93(dd, 1H), 7.96(br, 1H), 12.60(s, 1H)	c	
58	1.22(d, 6H), 3.59(m, 1H), 3.97(s, 3H), 6.58(d, 2H), 6.89(d, 2H), 6.91(d, 1H), 6.96(d, 2H), 7.60(d, 2H), 8.02(d, 1H), 9.86(br, 1H), 12.24(s, 1H)	c	
59	1.17-1.51(m, 5H), 1.64(m, 1H), 1.77(m, 2H), 1.98(m, 2H), 3.89(m, 1H), 3.92(s, 3H), 6.83(d, 1H), 7.92(br, 1H), 7.93(dd, 1H), 12.60(s, 1H)	c	
60	3.98(s, 3H), 6.92(d, 1H), 7.19(t, 1H), 7.40(t, 2H), 7.72(d, 2H), 8.04(d, 1H), 9.96(br, 1H), 12.20(s, 1H)	c	

[0201]

【表5】

化合物No.	¹ H-NMR δ (ppm)	表 5	測定溶媒
61	3.98(s, 3H), 6.93(d, 1H), 7.36(d, 2H), 7.68(d, 2H), 8.03(d, 1H), 9.97(br, 1H) 12.04(s, 1H)	c	
62	3.97(s, 3H), 6.69(d, 2H), 6.88(d, 2H), 6.91(d, 1H), 6.97(d, 2H), 7.61(d, 2H), 8.02(d, 1H), 9.87(br, 1H), 12.23(s, 1H)	c	
63	0.89(m, 2H), 1.13(m, 2H), 1.30(m, 1H), 1.45(m, 4H), 1.64(m, 4H), 3.39(m, 2H) 3.88(s, 3H), 6.79(d, 1H), 7.88(d, 1H), 7.92(br, 1H), 12.49(s, 1H)	c	
64	3.92(s, 3H), 6.88(d, 1H), 7.43(t, 2H), 7.53(m, 1H), 7.73(m, 2H), 7.78(m, 2H) 7.83(m, 2H), 7.99(d, 1H), 10.13(br, 1H), 11.87(s, 1H)	c	
65	1.96-2.05(m, 1H), 2.64-2.72(m, 1H), 2.91-2.99(m, 1H), 3.04-3.12(m, 1H), 3.96(s, 3H), 5.60-5.66(m, 1H), 6.86(d, 1H), 7.22-7.28(m, 3H), 7.36(d, 1H), 7.92(d, 1H), 8.24(br, 1H), 12.49(s, 1H)	c	
66	1.88-2.00(m, 3H), 2.13-2.20(m, 1H), 2.79-2.91(m, 2H), 3.95(s, 3H), 5.30-5.36(m, 1H), 6.85(d, 1H), 7.13-7.22(m, 3H), 7.31(d, 1H), 7.91(d, 1H), 8.29(br, 1H), 12.53(s, 1H)	c	
67	3.95(s, 3H), 4.64(d, 2H), 6.86(d, 1H), 7.28-7.38(m, 5H), 7.94(d, 1H), 8.36(br, 1H), 12.38(s, 1H)	c	
68	2.95(t, 2H), 3.70(t, 2H), 3.94(s, 3H), 6.85(d, 1H), 7.23-7.26(m, 3H), 7.31-7.34(m, 2H), 7.92(d, 1H), 8.12(br, 1H), 12.44(s, 1H)	c	
69	1.63(d, 3H), 3.94(s, 3H), 5.25(q, 1H), 6.86(d, 1H), 7.28(m, 1H), 7.34-7.41(m, 4H), 7.95(d, 1H), 8.31(br, 1H), 12.38(s, 1H)	c	
70	1.83(s, 6H), 3.93(s, 3H), 6.86(d, 1H), 7.26(t, 1H), 7.35(t, 2H), 7.45(d, 2H), 7.96(d, 1H), 8.48(br, 1H), 12.35(s, 1H)	c	
71	3.95(s, 3H), 4.60(d, 2H), 6.87(d, 1H), 6.97-7.02(m, 4H), 7.10(t, 1H), 7.31-7.35(m, 4H), 7.95(d, 1H), 8.34(br, 1H), 12.37(s, 1H)	c	
72	3.11(t, 2H), 3.97(s, 3H), 4.19(t, 2H), 6.90(d, 1H), 6.92(d, 2H), 7.23-7.35(m, 5H), 7.60(d, 2H), 8.02(d, 1H), 9.83(br, 1H), 12.27(s, 1H)	c	
73	1.16(d, 6H), 2.84(m, 1H), 3.16(br, 4H), 3.69(br, 2H), 3.80(br, 2H), 3.97(s, 3H) 6.90(d, 1H), 6.96(d, 2H), 7.62(d, 2H), 8.02(d, 1H), 9.84(br, 1H), 12.28(s, 1H)	c	
74	1.61(m, 4H), 1.72(m, 4H), 3.06(t, 4H), 3.87(s, 3H), 6.79(d, 1H), 7.86(d, 1H) 8.94(br, 1H), 12.30(s, 1H)	c	
75	0.97-1.07(m, 2H), 1.13-1.30(m, 3H), 1.55-1.64(m, 1H), 1.66-1.69(m, 1H), 1.73-1.81(m, 4H), 3.28(t, 2H), 3.94(s, 3H), 6.86(d, 1H), 7.95(d, 1H), 8.11(br, 1H), 12.55(s, 1H)	c	

【0202】

【表6】

化合物No.	¹ H-NMR δ (ppm)	表6	測定溶媒
76	0.97(d, 3H), 1.13-1.19(m, 1H), 1.23-1.33(m, 2H), 1.35-1.44(m, 2H), 1.69-1.73(m, 1H), 1.78-1.84(m, 2H), 2.01-2.05(m, 1H), 3.58-3.62(m, 1H), 3.94(s, 3H), 6.86(d, 1H), 7.86(br, 1H), 7.95(d, 1H), 12.64(s, 1H)	c	
77	0.94(d, 3H), 1.34-1.43(m, 2H), 1.53-1.70(m, 5H), 1.77-1.83(m, 1H), 1.90-1.96(m, 1H), 3.94(s, 3H), 4.17-4.22(m, 1H), 6.86(d, 1H), 7.96(d, 1H), 8.21(br, 1H), 12.61(s, 1H)	c	
78	0.92(d, 3H), 0.97(d, 3H), 1.05-1.16(m, 2H), 1.25-1.40(m, 6H), 1.58(m, 1H), 1.63-1.83(m, 8H), 2.02-2.08(m, 1H), 3.80-3.88(m, 1H), 3.94(s, 3H), 3.95(s, 3H), 4.12-4.17(m, 1H), 6.85(d, 1H), 6.86(d, 1H), 7.87(br, 1H), 7.94(d, 1H), 7.97(d, 1H), 8.20(br, 1H), 12.60(s, 1H), 12.61(br, 1H)	c	
79	1.59-1.62(m, 2H), 1.64-1.72(m, 2H), 1.76-1.79(m, 2H), 2.04-2.10(m, 2H), 3.94(s, 3H), 4.33-4.40(m, 1H), 6.85(d, 1H), 7.94(d, 1H), 7.94(br, 1H) 12.59(s, 1H)	c	
80	0.70(m, 2H), 0.89(m, 2H), 2.90(m, 1H), 3.94(s, 3H), 6.86(d, 1H), 7.93(d, 1H), 8.03(br, 1H), 12.42(s, 1H)	c	
81	1.77-1.80(m, 2H), 2.02-2.12(m, 2H), 2.39-2.46(m, 2H), 3.94(s, 3H), 4.53(m, 1H), 6.86(d, 1H), 7.95(d, 1H), 8.14(br, 1H), 12.47(s, 1H)	c	
82	0.97(t, 3H), 1.26(d, 3H), 1.61(q, 2H), 3.94(s, 3H), 4.00-4.12(m, 1H), 6.86(d, 1H), 7.86(br, 1H), 7.95(d, 1H), 12.61(s, 1H)	c	
83	0.89(t, 3H), 1.30-1.34(m, 4H), 1.36-1.42(m, 2H), 1.59-1.67(m, 2H), 3.43(q, 2H), 3.94(s, 3H), 6.86(d, 1H), 7.95(d, 1H), 8.04(br, 1H), 12.55(s, 1H)	c	
84	1.39-1.52(m, 4H), 2.04-2.12(m, 4H), 3.68(m, 1H), 3.91(m, 1H), 3.94(s, 3H), 6.86(d, 1H), 7.89(br, 1H), 7.94(d, 1H), 12.49(s, 1H)	c	
85	1.28-1.46(m, 4H), 1.79(m, 2H), 2.11(m, 2H), 3.51(m, 1H), 3.80(m, 1H), 3.95(s, 3H), 6.87(d, 1H), 7.96(d, 1H), 8.05(br, 1H), 12.26(s, 1H)	c	
86	0.88(t, 3H), 1.26-1.42(m, 10H), 1.64(m, 2H), 3.43(m, 2H), 3.94(s, 3H), 6.86(d, 1H), 7.95(d, 1H), 8.03(br, 1H), 12.55(s, 1H)	c	
87	0.88(t, 3H), 1.25-1.44(m, 8H), 3.43(m, 2H), 3.94(m, 2H), 3.94(s, 3H) 6.86(d, 1H), 7.95(d, 1H), 8.03(br, 1H), 12.54(s, 1H)	c	
88	0.98(s, 9H), 1.56(t, 2H), 3.43-3.48(m, 2H), 3.94(s, 3H), 6.85(d, 1H), 7.94(d, 1H), 7.98(br, 1H), 12.53(s, 1H)	c	
89	3.52(s, 3H), 4.95(s, 2H), 6.53(d, 1H), 6.98-7.01(m, 4H), 7.08-7.12(m, 1H), 7.26-7.35(m, 8H), 7.47-7.50(m, 2H), 8.31(br, 1H)	c	
90	3.57(s, 3H), 6.60(d, 1H), 6.95-7.02(m, 4H), 7.08-7.12(m, 1H), 7.31-7.40(m, 3H) 7.65-7.69(m, 2H)	m	

[0203]

[表7]

化合物No.	¹ H-NMR δ (ppm)	表7	測定溶媒
91	1.12-1.48(m,5H), 1.68-2.17(m,5H), 3.55(s,3H), 3.94(m,1H), 6.57(d,1H), 7.16(d,1H)		c
94	4.05(s, 3H), 5.15(s, 2H), 7.28-7.37(m, 4H), 7.47-7.50(m, 2H), 8.25(d, 1H)		m
95	4.03(s, 3H), 7.39(d, 1H), 8.04(d, 1H)		d
96	4.14(s, 3H), 7.46(d, 1H), 8.08(d, 1H)		m
97	3.44(s, 3H), 3.90(s, 3H), 4.93(s, 2H), 6.60(d, 1H), 7.25(d, 1H), 7.30~7.44(m, 5H)		c
98	3.51(s, 3H), 5.04(s, 2H), 6.52(d, 1H), 7.40~7.45(m, 5H), 7.61(d, 1H)		w
100	3.37(s, 3H), 6.41(d, 1H), 7.21(d, 1H)		w
101	3.80(s, 3H), 3.81(s, 3H), 3.85(s, 3H), 4.92(s, 2H), 6.27(s, 1H), 7.19~7.39(m, 5H)		c
103	3.91(s, 3H), 4.00(s, 3H), 4.01(s, 3H), 5.11(s, 2H), 7.19~7.42(m, 5H), 8.14(s, 1H)		c

【0204】

次に製剤例を示す。なお、部は重量部を表す。

【0205】

製剤例1 乳剤

本発明化合物の各々20部をキシレン50部およびDMF20部に溶解し、これにポリオキシエチレンアルキルアリールエーテル10部を加え、攪拌混合して各々の20%乳剤を得た。

【0206】

製剤例2 水和剤

本発明化合物の各々25部を、ポリオキシエチレンアルキルアリールエーテル7部、リグニンスルホン酸カルシウム3部、クレー30部および珪藻土35部を混合した中に加え、ジュースミキサーで均一に攪拌混合して25%水和剤を得た。

【0207】

製剤例3 粒剤

本発明化合物の各々5部に、リグニンスルホン酸カルシウム2部、ベントナイト40部およびタルク53部を加え充分攪拌混合する。ついで、これらの混合物に適量の水を加えて攪拌し、よく練合した後造粒機で製粒し、通風乾燥して5%粒剤を得た。

【0208】

製剤例4 粉剤

本発明化合物の各々2部を適量のアセトンに溶解し、これにタルク37部、ステアリン酸カルシウム1部およびクレー60部を加え、ジュースミキサーで攪拌混合し、アセトンを蒸発除去して2%粉剤を得た。

【0209】

次に、本発明化合物が優れた植物病害防除活性を有することを試験例により示す。

【0210】

試験例1 イネいもち病に対する予防効果

製剤例1で製造した20%乳剤を水で希釀して100ppmの薬液を調製した。人工気象室内で第4葉期に生育させたイネ（品種：十石）に薬液を茎葉散布した。薬剤が散布されたイネ苗を風乾したのち、イネいもち病菌（Pyricularia oryzae）の分生胞子懸濁液を噴霧接種した。接種後40時間は、温度100%に保った接種箱内に静置して感染好適条件としたのち、人工気象室に移して発病させた。接種6日後に無処理区と比較し、下記の判定基準にしたがって、一葉あたりの病斑数から防除価を算出した。

A：防除価 100%～80%

B：防除価 79%～50%

C：防除価 49%～0%

【0211】

製造例番号1、4、6、9、10、11、12、13、15、16、17、18、19、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31

、32、33、34、35、36、37、38、39、42、43、45、47
 、48、49、51、53、54、55、56、57、58、59、60、61
 、63、68、69、70、71、72、73、75、76、77、78、79
 、81、82、83、86、88の化合物が、Aの防除価を示した。なお、薬害は認められなかった。

【0212】

試験例2 コムギ赤さび病に対する予防効果

製剤例1で製造した20%乳剤を水で希釈して200ppmの薬液を調製した。人工気象室内で第4葉期に生育させたコムギ（品種：農林61号）に薬液を茎葉散布した。薬剤が散布されたコムギ苗を風乾したのち、コムギ赤さび病菌（Puccinia recondita）の夏胞子懸濁液を噴霧接種した。人工気象室に移して発病させ、接種14日後に無処理区と比較し、上記の判定基準にしたがって、発病面積から防除価を算出した。

【0213】

製造例番号29、43、53、56、57、59、63の化合物が、Aの防除価を示した。なお、薬害は認められなかった。

【0214】

試験例3 キュウリうどんこ病に対する予防効果

製剤例1で製造した20%乳剤を水で希釈して200ppmの薬液を調製した。温室内で第1葉令に生育させキュウリ（品種：四葉）に薬液を茎葉散布した。風乾後、キュウリうどんこ病菌（Sphaerotheca fuliginea a）の胞子懸濁液をキュウリ葉面に噴霧接種した。人工気象室に移して発病させ、接種10日後に無処理区と比較し、上記の判定基準にしたがって、発病面積から防除効果を算出した。

【0215】

製造例番号6、23、28、29、33、34、35、36、40、48、56、71の化合物が、Aの防除価を示した。なお、薬害は認められなかった。

【0216】

【発明の効果】

本発明化合物は、農園芸上問題となる各種病害、特にイネいもち病菌、キュウリうどんこ病やコムギ赤さび病菌のような不完全菌類、子囊菌類や担子菌類の代表的植物病原菌が生じさせる植物病害防除に有用である。したがって、本発明化合物により、有用な植物病害防除剤を提供することができる。

【書類名】

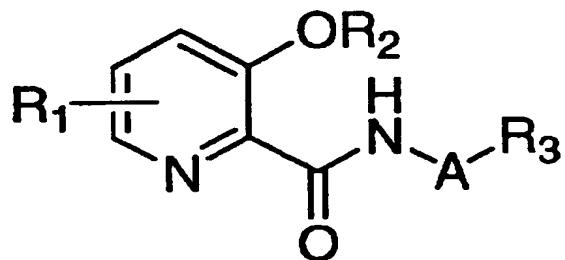
要約書

【要約】

【課題】有害生物防除剤として有用性を有するピコリン酸アミド誘導体を見出す。

【解決手段】一般式(1)

【化1】



[Aは結合手または置換されていてもよいアルキレン鎖、R₁は水素原子、一つまたは複数の同一もしくは異なるアルコキシ基またはハロアルコキシ基、R₂は水素原子、置換されていてもよいベンジル基、置換されていてもよいアルキル基またはアルカノイル基、R₃は水素原子、置換されていてもよいシクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基または複素環式基（ただし、R₁が水素原子である場合、Aが結合手またはメチレン鎖でR₃がフェニル基またはシクロヘキシリル基の場合およびAがアルキレン鎖でR₃が水素原子の場合を除く）]で示されるピコリン酸アミド誘導体を提供する。

【選択図】なし。

【書類名】 職権訂正データ
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】 申請人
【識別番号】 000006091
【住所又は居所】 東京都中央区京橋2丁目4番16号
【氏名又は名称】 明治製菓株式会社

出願人履歴情報

識別番号 [000006091]

1. 変更年月日 1990年 8月 3日
[変更理由] 新規登録
住 所 東京都中央区京橋2丁目4番16号
氏 名 明治製菓株式会社